



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA-PPGBIOTEC

HOANNA IZABELY RÊGO CASTRO

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO SISTEMA
DOPAMINÉRGICO COM A TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO
VISUOESPACIAL E COMPORTAMENTO CORTICAL**

PARNAÍBA-PI

2019

HOANNA IZABELY RÊGO CASTRO

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO COM A
TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL E COMPORTAMENTO
CORTICAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Área de concentração: Biologia Molecular.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. France Keiko Nascimento Yoshioka

Co-orientador: Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira.

PARNAÍBA-PI

2019

HOANNA IZABELY RÊGO CASTRO

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO COM A
TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL E COMPORTAMENTO
CORTICAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

APROVADA EM 08/07/2019.

BANCA EXAMINADORA:



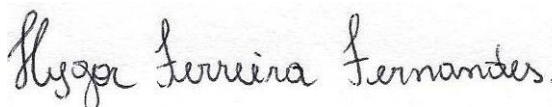
Dr^a. France Keiko Nascimento Yoshioka

Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Presidente)



Dr. Silmar Silva Teixeira

Universidade Federal do Piauí - *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro interno)



Dr. Hygor Ferreira Fernandes

Universidade Federal do Piauí - *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro externo)

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba
Serviço de Processamento Técnico

C355a Castro, Hoanna Izabely Rêgo

Associação de polimorfismos genéticos do sistema dopaminérgico com a tarefa de memória de trabalho visuoespacial e comportamento cortical [manuscrito] / Hoanna Izabely Rêgo Castro. – 2019.
86 f.: il.

Impresso por computador (printout).
Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do – Piauí, 2019.

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. France Keiko Nascimento Yoshioka

1. Eletroencefalografia. 2. Memória de Trabalho. 3. Dopamina e Polimorfismo Genético. I. Título.

CDD: 611.81

À minha família, por seu apoio, amor e cuidado.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Keiko, que muito contribuiu para a minha formação e concretização deste trabalho, por acreditar em mim e ter me dado tantas oportunidades.

Ao meu co-orientador Silmar, pela paciência, apoio, boa vontade, por ter me apresentado ao NITLAB e por me ajudar a realizar este trabalho.

À minha avó Hermínia, à minha irmã Hanna, à minha mãe Aléssia, ao meu pai Paulo, ao meu companheiro Leandro e às minhas tias, por todo amor, inspiração, carinho, cuidado e fé.

Aos amigos que fiz no decorrer deste percurso, pelas incontáveis vezes que recebi ajuda, afeto e inspiração, em especial Victor Marinho, Valécia Carvalho, Xavier Magalhães e Kaline Rocha.

Aos alunos de Iniciação Científica Andreia Miranda, Carolina Gomes, Klayane Castro, Bárbara, Romério Filho e, principalmente, Vanessa Galeno e Alyne Monteiro pela disponibilidade e parceria.

Aos demais colegas do Laboratório de Biologia Molecular, NITLAB, antigo LAMPLACE, LAMCEF, pela ajuda e acolhimento.

Aos voluntários pela disponibilidade e contribuição a este trabalho.

Agradeço à Universidade Federal do Piauí por ser a minha segunda casa, ao seu apoio financeiro e estrutural, ao seu corpo docente e funcionários, em especial à Toinha, Irandê, Mario, Marciano, César e Técnicos do Laboratório, Sr. Antônio, Sr. Raimundo e ao pessoal do Restaurante Universitário.

RESUMO

O neurotransmissor dopamina desempenha um papel importante na modulação executiva de tarefas cognitivas, assim como em tarefas de memória de trabalho. Apesar do sistema dopaminérgico ser hereditário, pouco se sabe sobre a base genética da capacidade de memória de trabalho visuoespacial relacionada a ele. Portanto, estudos que associem *loci* gênicos e fenótipos à essa capacidade cognitiva são essenciais para um melhor entendimento de como o sistema dopaminérgico se relaciona a memória de trabalho visuoespacial. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo associar os polimorfismos genéticos do sistema dopaminérgico *DRD2/ANKK1-TAQ1A*, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met ao desempenho na tarefa de memória de trabalho visuoespacial e a atividade neurofisiológica do córtex frontal. Foram selecionados 149 voluntários saudáveis, destros, do sexo masculino e com idade média de $22,77 \pm 2,97$ anos, faixa etária entre 18 e 32 anos. Concomitantemente ao desempenho da tarefa de memória de trabalho visuoespacial foi analisado a variável neurofisiológica do córtex frontal por meio da potência absoluta das bandas alfa e teta durante o EEG. As maiores frequências genótípicas para cada polimorfismo foram: 47% A2/A2 para o *DRD2/ANKK1-TaqIA*; 54,20% 10R/10R para o *SLC6A3* 3'-UTR VNTR; 54,41% 6R/6R para o *SLC6A3* intron 8 VNTR; e 44,3% A/G para o *COMT* Val158Met. Todos os polimorfismos encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). As análises da *two-way mixed factorial* ANOVA não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os agrupamentos dos polimorfismos e o erro ao detectar o alvo durante a tarefa de MT ($p > 0,05$). No entanto, a regressão logística binária com base nos agrupamentos de frequência do polimorfismo intron 8 VNTR em associação as variáveis espaciais indicaram associação estatisticamente significativa para o Eixo X (plano horizontal) na tarefa de MT ($p = 0,0001$). As análises neurofisiológicas por meio da *three-way mixed factorial* ANOVA mostraram que diferentes grupos genóticos para os polimorfismos estudados apresentaram variações na potência absoluta das bandas alfa e teta em diferentes regiões corticais ($p \leq 0,05$). Diante dessas análises, evidencia-se que a capacidade cognitiva, sob uma determinada tarefa de memória de trabalho visuoespacial pode estar relacionada com a genética do indivíduo.

Palavras-chaves: Eletroencefalografia, Memória de trabalho, Dopamina e Polimorfismo genético.

ABSTRACT

The neurotransmitter dopamine plays an important role in the executive modulation of cognitive tasks, as well as in working memory tasks. Although the dopaminergic system is hereditary, still isn't well known about the genetic basis of visuospatial working memory capacity related to it. In view of this, studies which associate genetic loci and phenotypes with this cognitive capacity are essential for a better understanding of the process. Therefore, the objective of this study was to associate the genetic polymorphisms DRD2/ANKK1-TAQ1A, SLC6A3 3'-UTR VNTR, SLC6A3 intron 8 VNTR and COMT Val158Met to performance in the visuospatial working memory task and the neurophysiological activity of the frontal cortex. A total of 149 healthy, right-handed male volunteers with a mean age of 22.77 ± 2.97 years, aged between 18 and 32 years, were selected. Concomitantly to the performance of the task of visuospatial working memory, the neurophysiological variable of the frontal cortex was analyzed by means of the absolute power of the alpha and theta band. The highest genotype frequencies for each polymorphism were: 47% A2/A2 for DRD2/ANKK1-TaqIA; 54.20% 10R/10R for SLC6A3 3'-UTR VNTR; 54.41% 6R/6R for the SLC6A3 intron 8 VNTR; and 44.3% A/G for the COMT Val158Met. All polymorphisms are in Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). Analyses of the two-way mixed factor ANOVA showed no statistically significant difference between polymorphism clusters and the error in detecting the target during the MT task ($p > 0.05$). However, binary logistic regression based on the frequency groupings of the VNTR intron 8 polymorphism in association with the spatial variables indicated a statistically significant association for the X axis (horizontal plane) in the working memory task ($p = 0.0001$). Neurophysiological analyzes through the three-way mixed factorial ANOVA showed that different genotypic groups for the polymorphisms studied showed variations in the absolute power of the alpha and theta band in different cortical regions ($p \leq 0.05$). In the face of these analyzes, it is evident that the cognitive capacity, under a given visuospatial work memory task, may be related to the genetics of the individual.

Keywords: Electroencephalography, Working memory, Dopamine and Genetic polymorphism

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Regulação sináptica de neurotransmissão da dopamina.....	22
FIGURA 2: Distribuição de dopamina no SNC.....	23
FIGURA 3: Ilustração da posição do participante durante a captação do sinal de EEG e execução da tarefa de memória de trabalho.....	30
FIGURA 4: Sequência de eventos durante a tarefa de memória de trabalho.....	30
FIGURA 5: Eletrodos utilizados no córtex cerebral durante a realização do EEG.....	32
FIGURA 6: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>DRD2/ANKK1</i> -Taq1A..	34
FIGURA 7: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>SLC6A3</i> 3'-UTR VNTR.....	35
FIGURA 8: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>SLC6A3</i> intron 8.....	35
FIGURA 9: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>COMT</i> Val158Met.....	37
FIGURA 10: Visualização da genotipagem em gel de poliacrilamida 8%. (B), controle negativo da PCR; (C/T) amostras com genótipo A1/A2; (C/C), amostra com genótipo A2/A2; (T/T), amostras com genótipo A1/A1.....	39
FIGURA 11: Visualização da genotipagem em gel de poliacrilamida 8%. (B), controle negativo da PCR; (A1, A7, A8 e A9) amostras com genótipo 9R10R; (A2), amostra com genótipo 9R/9R; (A3, A4, A5 e A6), amostras com genótipo 10R/10R.....	40
FIGURA 12: Visualização da genotipagem em gel de poliacrilamida 8%. (Ladder) marcador de peso molecular; (B), controle negativo da PCR; (A1) amostra com genótipo 5R/5R; (A2 e A4), amostras com genótipo 6R/6R; (A3, A5 e A6) amostras com genótipo 5R/6R.....	40
FIGURA 13: Visualização da genotipagem em gel de poliacrilamida a 10%. <i>COMT</i> Val/Val: amostras 8, 11, 13 e 24; <i>COMT</i> Val/Met: amostras 6, 9, 19 e 20; <i>COMT</i> Met/Met: amostra 07. L50pb= <i>Ladder</i> de 50pb; S=selvagem; Ht=heterozigoto; M=mutante.....	41
FIGURA 14: Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo <i>SLC6A3</i> 3'-UTR VNTR (10R/10R, 10R/9R e 9R/9R) no eixo X.....	43

FIGURA 15: Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo <i>SLC6A3</i> intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) no eixo X.....	45
FIGURA 16: Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo <i>SLC6A3</i> intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) no eixo X.....	45
FIGURA 17: Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo <i>COMT</i> Val158Met (GG, GA e AA) no eixo X.....	47
FIGURA 18: Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo <i>COMT</i> Val158Met (GG, GA e AA) no eixo Y.....	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Frequência genotípica e alélica analisadas em 149 indivíduos para o polimorfismo <i>DRD2/ANKK1</i> -TaqIA.....	39
TABELA 2: Frequência genotípica e alélica analisadas em 140 indivíduos para o polimorfismo 3'-UTR VNTR do <i>SLC6A3</i>	40
TABELA 3: Frequência genotípica e alélica analisadas em 149 indivíduos para o polimorfismo intron 8 VNTR do <i>SLC6A3</i>	40
TABELA 4: Frequência genotípica e alélica analisadas em 149 indivíduos para o polimorfismo <i>COMT</i> Val158Met.....	41
TABELA 5: Teste de regressão para os agrupamentos dos genótipos relacionados a expressão do transportador de dopamina, com base no polimorfismo <i>SLC6A3</i> intron 8 VNTR (variável dependente, agrupamento 5R/5R comparado ao agrupamento 5R/6R ou 6R/6R), em associação as variáveis de plano espacial, eixos X e Y (variáveis independentes).....	42
TABELA 6: Teste <i>three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos do <i>SLC6A3</i> 3'UTR VNTR (10R/10R, 10R/9R e 9R/9R) regiões corticais (CFAe, CFAd, CPFM, CPFVLe, CPFVLd).....	43
TABELA 7: Teste <i>three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos <i>SLC6A3</i> intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) e regiões corticais (CFAe e CFAd).....	44
TABELA 8: Teste <i>three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos do polimorfismo <i>COMT</i> Val158Met (GG, GA e AA) e regiões corticais (CPFVLe e CPFVLd).....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Adenina
ANBIO	Associação Nacional de Biossegurança
<i>ANKK1</i>	<i>Ankyrin repeat and kinase domain containing 1</i>
C	Citosina
CFA	Córtex Frontal Anterior
CFAe	Córtex Frontal Anterior Esquerdo
CFAd	Córtex Frontal Anterior Direiro
CPFDL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
CPFDLe	Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo
CPFDLd	Córtex Pré-frontal Dorsolateral Direiro
CPFM	Córtex Pré-frontal Medial
CPFMe	Córtex Pré-frontal Medial Esquerdo
CPFMd	Córtex Pré- Córtex Pré-frontal Medial Direito
CPFVL	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
CPFVLe	Córtex Pré-frontal Ventrolateral Esquerdo
CPFVLd	Córtex Pré-frontal Ventrolateral Direiro
COMT	Catechol-O-Methyltransferase / Catecol-O-Metiltransferase
<i>COMT</i>	Gene relacionado à expressão de COMT
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DNA	Deoxyribonucleic Acid / Ácido Desoxirribonucleico
DNTP	Desoxirribonucleotídeos Fosfatados
DRD2	Receptor de dopamina do tipo 2
<i>DRD2</i>	Gene relacionado à expressão de receptores de dopamina do tipo D ₂
EEG	Eletroencefalograma
G	Guanina
I.C.	Intervalo de Confiança
ICA	Independent Component Analysis
L-DOPA	l-3,4-diidroxifenilalanina
Met	Metionina
MT	Memória de Trabalho
Pb	Pares de Bases

POPs	Procedimentos Operacionais Padrão
PCR	Polymerase Chain Reaction / Reação em Cadeia da Polimerase
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism / Polimorfismos de tamanho de fragmento de restrição
<i>SLC6A3</i>	Gene relacionado à expressão do transportador de dopamina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i> / Polimorfismo de Nucleotídeo Único
T	Timina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
Val	Valina
VNTR	<i>Variable number of tandem repeats</i> / Números variáveis de repetições em tandem
η^2p	Eta-parcial ao quadrado

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1. MEMÓRIA DE TRABALHO.....	17
2.2. ELETROENCEFALOGRAFIA E A MEMÓRIA DE TRABALHO.....	19
2.3. NEUROFISIOLOGIA DA DOPAMINA.....	21
2.4. POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS AO SISTEMA DOPAMINÉRGICO.....	23
3. OBJETIVOS.....	28
3.1. OBJETIVO GERAL.....	28
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1. PARTICIPANTES DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS.....	29
4.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	29
4.3. TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO.....	30
4.4. PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	31
4.5. LOCALIZAÇÃO ESPACIAL DOS ELETRODOS.....	31
4.6. COLETA SANGUÍNEA, EXTRAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E ARMAZENAMENTO DO MATERIAL GENÉTICO (DNA).....	32
4.6.1. Amplificação e Genotipagem do polimorfismo <i>DRD2/ANKK1</i>Taq1A.	33
4.6.2. Amplificação e Genotipagem dos polimorfismos <i>SLC6A3</i> 3'-UTR VNTR e <i>intron 8</i> VNTR.....	34
4.6.3. Amplificação e Genotipagem do polimorfismo <i>COMT</i>Val158Met.....	36
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5. RESULTADOS.....	39
6. DISCUSSÃO.....	48
7. CONCLUSÃO.....	57
8. REFERÊNCIAS.....	58

ANEXO 1 – INVENTÁRIO DE EDINBURGH.....	75
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE	77

1. INTRODUÇÃO

O neurotransmissor dopamina (DA) pode desempenhar um papel importante na modulação de processos envolvidos na memória de trabalho (MT) e, de uma forma geral, nas funções cognitivas associadas ao córtex pré-frontal. Contudo, pouco se sabe sobre a base genética da capacidade cognitiva, a qual demonstrou ser altamente hereditária. Portanto, estudos no sistema dopaminérgico que envolvem receptores, transportadores, enzimas que atuam na degradação da DA (GREENWOOD et al., 2013; GREENWOOD & KELSOE, 2003), e polimorfismos genéticos associados a fenótipos relacionados à cognição (HINTERECKER et al., 2019; MARINHO et al., 2019; EL-HAGE et al., 2011), são promissores.

No Sistema Nervoso Central (SNC), a DA é recaptada por receptores dopaminérgicos, sendo um deles o receptor de dopamina do tipo 2 (DRD2) (LEE et al., 2007). Próximo ao gene *DRD2*, encontra-se o SNP rs1800497, conhecido como Taq1A. Esse polimorfismo caracteriza-se pela substituição de uma citosina (C) por uma timina (T), que resulta na troca do aminoácido glutamina pela lisina no gene *ANKK1*. Daí também ser conhecido como *DRD2/ANKK1-Taq1A*. Sua presença leva à diminuição de receptores do tipo D₂ de DA, e consequentemente à dificuldade no aprendizado (SÖDERQVIST et al., 2013) e ao desempenho prejudicado em tarefa de MT visual (BERRYHILL et al., 2013).

Indiretamente, o receptor do tipo D₂ regula o transportador de dopamina (DAT), o qual ativa as quinases de sinalização extracelular 1 e 2, e aumenta a capacidade de transporte do DAT (BOLAN et al., 2007). O DAT é codificado pelo gene *SLC6A3*, cuja principal função é regular a sinalização da DA por meio de sua recaptação em terminais pré-sinápticos. Polimorfismos genéticos encontrados no gene *SLC6A3*, como os números variáveis de 40 pb e 30 pb de repetições em tandem (VNTR – *variable number of tandem repeats*), na região 3' não traduzida (rs28363170), e no intron 8 (rs3836790), promovem uma variação na atividade do DAT, e consequentemente alteram a recaptação de DA (AZEREDO et al., 2014; FEHER et al., 2014). Dessa forma, verifica-se que há uma alteração nos processos de planejamento e execução de tarefas de MT e atenção, e ainda suscetibilidade ao risco de desordens neurológicas (HABAK et al., 2014; MAITRA et al., 2014; GREENWOOD et al., 2013; BOLAN et al., 2007).

Um passo crítico na determinação da sinalização da DA é a sua remoção do espaço extracelular, tanto via DAT quanto via degradação enzimática pela Catecol-O-

Metiltransferase (COMT- *Catechol-O-Methyltransferase*) (BERTOLINO et al., 2006). Nas vias de degradação dos neurotransmissores, a enzima COMT é responsável por catalisar a transferência de um grupo metil do substrato S-adenosilmetionina para as catecolaminas, norepinefrina, epinefrina e DA (JASPAR et al., 2015). A enzima COMT é codificada pelo gene *COMT*, e um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP – *single-nucleotide polymorphism*), frequentemente estudado nesse gene, é o Val158Met (rs4680) (DEYOUNG et al., 2010). Indivíduos homozigotos para o alelo 158Met possuem atividade enzimática reduzida de três a cinco vezes, quando comparados com portadores com o alelo 158Val, o que resulta em menor degradação de DA no córtex pré-frontal e, portanto, maior disponibilidade para que ela possa se ligar aos receptores (DICKINSON & ANDELVEVAG, 2009). Consequentemente, portadores do alelo 158Val, mostram maior envolvimento dos recursos corticais durante a MT (BIEDERMAN et al., 2008).

Para registrar a atividade elétrica no córtex cerebral, que corresponde ao fluxo de informações processadas pelo cérebro em suas atividades, utiliza-se o eletroencefalograma (EEG) (LUFT & ANDRADE, 2006). Sua utilização também é evidenciada em estudos que analisam a atividade neural durante o desempenho em tarefas de MT (KAMINSKI et al., 2016; SÖDERQVIST, et al., 2012) e em estudos que ainda associam os dados eletroencefalográficos com a genética do sistema dopaminérgico, a fim de se obter uma melhor compreensão das bases neurofisiológicas e moleculares da MT (ALTAMURA et al., 2016; LEE et al., 2011). O entendimento de como as bases genéticas podem contribuir na capacidade cognitiva ainda é pouco consolidado. Além disso, estudos que associam dados neurais e genéticos a uma tarefa de MT em um plano espacial e como o ser humano seletiva o objeto nas coordenadas horizontais e verticais, também ainda são escassos na literatura (RIBEIRO et al., 2018; IKKAI et al., 2016 EL-HAGE et al., 2011; REUTER et al., 2005).

Nesse contexto, estudos genéticos têm se mostrado importantes no entendimento da neurociência cognitiva, principalmente quando se observa a associação de produtos gênicos com fenótipos cognitivos e comportamentais (GREEN et al., 2008). Diante disso, com o intuito de contribuir com a compreensão das bases neurofisiológicas e moleculares da MT, o presente estudo objetiva analisar a influência de polimorfismos localizados em genes do sistema dopaminérgico (*DRD2*, *SLC6A3* e *COMT*) com as modificações neurofisiológicas registradas pelo EEG em indivíduos saudáveis durante a realização de uma tarefa de MT visuoespacial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. MEMÓRIA DE TRABALHO

É provável que a MT tenha sido primeiramente descrita em 1960 por Miller, Galanter & Pribram. Contudo, Tranel et al. (1994) descreveram a MT como um dos componentes auxiliares mais importantes dentre as funções cognitivas. Tal importância deve-se ao fato de que essa memória não só está associada ao armazenamento temporário de informações, como também a sua manipulação (VERGAUWE & COWAN, 2014), pois a atenção mantém as informações selecionadas e isoladas, para manipulá-las pela MT de forma simultânea (RIBEIRO et al., 2018; OBERAUER, 2013; BADDELEY & ALAN, 2007).

Muitos modelos de MT foram propostos ao longo dos anos. O mais influente foi o modelo de multi-componentes proposto por Baddley e Hitch (1974), que sugeriram a existência de um sistema executivo central, que foi visualizado como um sistema de controle de capacidade atencional limitada, responsável pela manipulação de informação dentro da MT, e por controlar dois sistemas de armazenamento auxiliares: a alça fonológica e o esboço visuoespacial. Presumiu-se que a alça fonológica era responsável pelo armazenamento e conservação da informação em uma forma fonológica, enquanto o esboço visuoespacial era dedicado ao armazenamento e criação de imagens mentais. Entretanto, em experimentos realizados por Logie (1986) foi observado que, participantes ao realizar uma tarefa de imaginação visual, o desempenho era prejudicado por uma tarefa visual simultânea. Assim, o sistema visuoespacial foi dividido em dois subcomponentes, um dedicado à informação espacial, e outro dedicado à informação visual.

A definição do termo espacial refere-se aos aspectos que são dinâmicos, como trajetórias e posições espaciais sequenciais, assim como a movimentação de um local para outro em uma cena. Já o termo visual relaciona-se à aparência de um objeto ou de uma cena e suas características, como cores e formas, assim como a localização entre objetos, relativa a uma perspectiva estática (DELLA SALA & LOGIE, 2002). Contudo, há uma associação entre a localização espacial e as características visuais dos objetos. Estudos que utilizam tarefas de memorização da posição de objetos mostram que a representação memorizada é uma reprodução integrada das informações espaciais e visuais, pois quando o participante memoriza o objeto, memoriza também o local em que ele foi visto (OLSON

& MARSHUETZ, 2005; SHELTON & MCNAMARA, 2001; DOWNING, 2000; JIANG et al., 2000).

Estudos de neuroimagem encontraram uma rede de regiões cerebrais associadas à MT visuoespacial. Essas áreas incluem o córtex occipital (SILVANTO & CATTANEO, 2010), córtex parietal posterior (ZAEHLE et al., 2011) e o córtex pré-frontal (XU & CHUN, 2006; TODD & MAROIS, 2004). Sugere-se que a atividade persistente nas sub-regiões do córtex pré-frontal carregue informações que podem ser utilizadas para dar suporte a uma variedade de cognições visuoespaciais como, alocação de atenção, memória visuoespacial e planejamento motor (IKKAI & CURTIS, 2011). Koenigs et al. (2011) sugeriram que a área frontal esquerda está relacionada às representações verbais da MT, enquanto a direita, com tarefas visuoespaciais.

A habilidade visuoespacial abrange uma variedade de atributos que podem envolver a MT. Essas habilidades incluem processos como, orientação e visualização espacial e memória de referência. São habilidades que, por exemplo, nos permitem imaginar como uma imagem aparecerá em outra perspectiva, por meio da manipulação de formas espaciais (CARROLL, 1993).

A navegação dá origem a representações mentais, que podem ser definidas como representações flexíveis de um ambiente, não necessariamente associadas a uma orientação específica, onde as relações espaciais podem ser percebidas de qualquer perspectiva (WOLBERS & HEGARTY, 2010). A capacidade de integrar informações espaciais na representação de um ambiente depende de vários fatores externos como, a complexidade da rota (HARRIS & WOLBERS, 2014), a posição dos pontos de referência (WAN, WANG, & CROWELL, 2012) e o número de repetições de ações de navegação (ISHIKAWA & MONTELLO, 2006). Planejar uma rota e percorrer um espaço até um destino é uma atividade espacial cotidiana, desempenhada principalmente pelo uso da navegação. Esse é um processo pelo qual um espaço é explorado de um ponto de vista pessoal, baseado em informações sensoriais e motoras sobre a posição de um indivíduo no espaço (FOO et al., 2005). Observar distâncias e movimentos possibilita a formação de uma sequência de pontos de referência, mudanças de direção a serem adquiridas e um conjunto de associações entre o lugar e a ação a serem memorizadas (WIENER & MALLOT, 2006). Assim, habilidades visuoespaciais individuais e seu papel na aprendizagem ambiental da navegação, já que elas podem ser fatores-chave para explicar como o desempenho da navegação varia entre os indivíduos, acabam sendo alvos de estudo (MENEGETI, 2016).

O desempenho da MT é significativamente influenciado por fatores genéticos. Karlsgodt et al. (2010) utilizaram análises de ligação gênica sequenciais no genoma de 467 participantes para avaliar a influência genética tanto para o desempenho da MT quanto para estruturas cerebrais associadas à MT utilizando neuroimagem. Encontraram uma relação genética, ou seja, herdabilidade e evidências de pleiotropismo, sobre o desempenho em uma tarefa espacial e com a integridade entre as conexões frontais e parietais. Nemmi et al. (2018) avaliaram o desempenho na tarefa de MT em 487 indivíduos saudáveis em dois momentos: aos 14 anos e 19 anos. E para saber quais fatores predizem a taxa de melhora na tarefa, os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética estrutural e genotipados para SNPs em *DRD2*, *SLC6A3* e *COMT*. Como resultado desse estudo, foi verificado que há uma correlação do polimorfismo rs40184 do gene *SLC6A3* com o tamanho do putâmen, o que mostra que mecanismos neurofisiológicos, junto à plasticidade induzida por treinamento, podem contribuir no desenvolvimento da MT.

Embora medidas de capacidade cognitiva sejam hereditárias (DEVLIN et al., 1997; BOUCHARD & MCGUE, 1981), genes específicos que influenciam esses processos não foram identificados com clareza (FLINT, 1999). Uma limitação potencial é que a capacidade intelectual não é restrita a uma única região ou rede cerebral (JUNG & HAIER, 2007; HAIER et al., 2004), e vários genes podem estar relacionados e ainda interagem entre si. O entendimento desse traço global em domínios mais circunscritos, junto a sistemas cerebrais mais claramente delineados, e a identificação da interação de componentes moleculares, como o estudo de genes relacionados a MT, podem levar a novos *insights* sobre as influências genéticas desse traço complexo (KARLSGODT et al., 2010; GOLDMAN-RAKIC, 1994).

2.2. ELETROENCEFALOGRAMA E A MEMÓRIA DE TRABALHO

O eletroencefalograma (EEG) vem sendo utilizado como uma ferramenta para estudar a atividade cortical durante as tarefas de MT e/ou tarefas de raciocínio, seja por intermédio das variações da bandas alfa (8 e 12,5 Hz) e teta (4 e 7 Hz), onde suas oscilações foram primeiramente associadas ao estado de repouso (TAVARES, 2011), e posteriormente relacionadas ao processo de formação de memória (XI, et al., 2018; KAMINSKI et al., 2016), localização espacial e memória visual (FOSTER, et al., 2017; HEINZ e JOHNSON, 2017; LEE et al., 2011).

Ray et al. (1985) utilizaram o EGG com atividades que envolviam calcular números mentalmente e imaginar figuras, e interpretaram o aumento das oscilações da banda alfa com uma possível rejeição da entrada de informações sensoriais secundárias à tarefa principal. Posteriormente, Klimesch (1996) e Pfurtscheller (2001) propuseram uma hipótese de inibição, onde oscilações de pequena amplitude foram associadas às regiões de processamento neuronal ativo, enquanto oscilações com amplitudes amplas foram relacionadas à inibição e ao desengajamento de informações. Outros autores também sugeriram que a retenção de maiores cargas de memória requer mais recursos de atenção e uma supressão mais forte para impedir a interferência de informações sensoriais irrelevantes, a fim de armazenar os itens necessários. Portanto, a potência das oscilações de alfa é mais forte em cargas de trabalho mais altas do que nas mais baixas (SCHACK et al., 2015; PALVA & PALVA, 2007; STIPACEK et al., 2003).

Estudos mostram que a atividade da banda alfa pode oscilar de acordo com estímulos visuoespaciais (GOULD et al., 2011; KELLY et al., 2006; THUT et al., 2006). Essa característica do ritmo alfa não está associada apenas ao campo visual observado, mas também às coordenadas da retina (RIHS et al. 2007; WORDEN et al. 2000). Por exemplo, Rihs et al. (2007) dispuseram participantes em um dos oito locais em torno de um ponto de fixação central e descobriram que a potência e localização de alfa variaram de acordo com o lugar onde o participante estava. Estendendo esses achados, outros decodificaram tanto mudanças horizontais quanto verticais de atenção nos padrões da potência de alfa (BAHRAMISHARIF et al., 2010; VAN GERVEN e JENSEN, 2009). Assim, a atividade da banda alfa possibilitaria o rastreamento do *locus* da atenção seletiva espacial. Essas descobertas demonstram que a atividade da banda alfa está diretamente relacionada à codificação das representações espaciais realizadas na MT e fornece um método promissor para rastrear o conteúdo desse sistema de memória (FOSTER et al., 2015).

A banda teta foi inicialmente associada aos estados de sonolência (GUYTON, 1976). Sua importância também foi demonstrada na literatura de navegação, onde o processo de memória e planejamento podem ter evoluído de mecanismos da navegação espacial, já que se pode estimar uma nova coordenada a partir do reconhecimento de posições anteriores. Além disso, a codificação de informações espaciais também está relacionada à produção de um padrão de interferência na frequência de teta, conhecido como precessão de fase (BUZSÁKI e MOSER, 2013). Estudos posteriores sugeriram que

tal aumento na potência de teta não era limitado à informação espacial, mas também à codificação e retenção de informações na MT (SAUSENG et al., 2010; RAGHAVACHARI et al., 2001).

Estudos mais recentes associam o ritmo teta com um melhor processamento da MT visuoespacial. (TSENG, IU e JUAN, 2018; HOLZ et al., 2010). Ribeiro et al. (2018) analisaram oscilações da banda teta em uma tarefa de MT espacial e observaram que o córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo apresentaram modificações corticais referentes à MT, com maior atividade da potência absoluta da banda teta em todas as condições antes da tarefa.

A oscilação teta vem sendo consistentemente relacionada aos processos de MT, em particular nas funções do sistema executivo central (SAUSENG et al., 2008, 2005, 2004), e é também relacionada ao carregamento da MT (GEVINS & SMITH, 2000). Essa banda também está associada com a comunicação córtico-hipocampal durante o processo de codificação da informação e sua atividade aumenta de acordo com a carga de memória (BOONSTRA et al., 2013). Nas regiões corticais, as oscilações dessa banda aumentam e se mantêm durante toda a tarefa de memória, e diminui quando a MT não é mais necessária (SEDERBERG et al., 2003).

2.3. NEUROFISIOLOGIA DA DOPAMINA

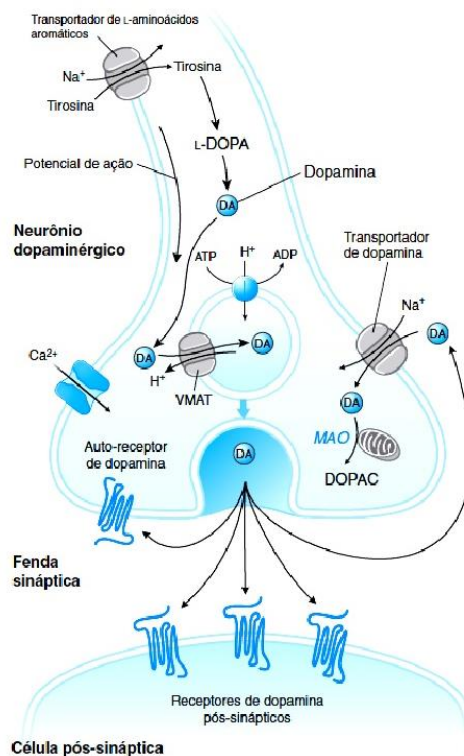
O corpo recebe informações que podem ser oriundas do ambiente, do estado físico pessoal, pensamentos ou ações comportamentais e, posteriormente, as informações são transmitidas por meio de membranas neuronais, por mudanças químicas, ocasionadas por neurotransmissores (NEMODA et al., 2013). Essas substâncias são produzidas dentro do corpo das células do sistema nervoso e transportadas ao longo do axônio até as vesículas sinápticas terminais (KOBAYASHI et al., 2017). Numerosas modificações podem alterar o nível dos neurotransmissores, podendo ocorrer na biossíntese no neurônio pré-sináptico, no armazenamento em vesículas sinápticas, na liberação na fenda sináptica, na ligação e reconhecimento por receptores alvo, recaptação e inativação metabólica. Isso, por sua vez, pode ter consequências importantes para a dinâmica cortical em maior escala, e em última análise, para o desempenho cognitivo (FUSTER, 2015).

Existem vários tipos de neurotransmissores, entre eles os peptídeos, como as endorfinas; os aminoácidos, como o GABA, o glutamato e o aspartato; as aminas biogênicas, como as colinas e as monoaminas; entre outros. No grupo das aminas

biogênicas, são exemplos de colinas, a acetilcolina, e são exemplos de monoaminas, a serotonina e as catecolaminas, representadas pela norepinefrina, epinefrina e DA (KANDEL, 2014).

A síntese da DA começa na conversão da tirosina em l-3,4-diidroxifenilalanina (L-DOPA) e esta, em DA. Essa reação é catalisada pela enzima tirosina hidroxilase e pela descarboxilase de aminoácido aromático, as quais sintetizam DA no terminal pré-sináptico do neurônio dopaminérgico (RINK & WULLIMANN, 2002). Após o processo de síntese, a DA é armazenada em vesículas sinápticas e liberada quando há despolarização da membrana pré-sináptica do neurônio dopaminérgico (Figura 1) (FUSTER, 2015). Após sua liberação, a DA irá se ligar ao seu receptor (DRD2), será recaptada pelo seu transportador (DAT) e será degradada pela enzima COMT (NOLAN et al., 2004), a qual é responsável pela degradação de mais de 60% dos neurotransmissores no córtex frontal, mas também essencial no metabolismo da DA (MALLOY-DINIZ et al., 2013).

Figura 1: Regulação sináptica de neurotransmissão da dopamina.

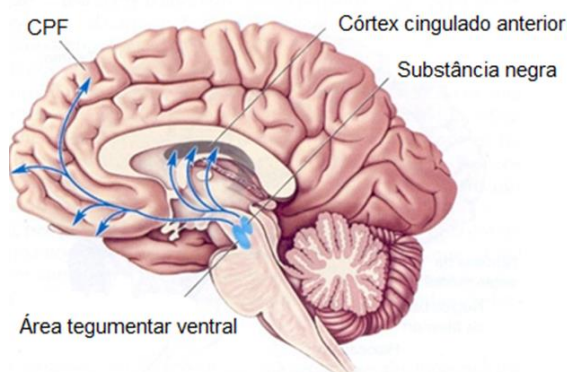


Fonte: Neurotransmissão dopaminérgica. Adaptada de Standaert & Galanter, 2008

A DA está envolvida em diversas funções corporais. Dentre essas estão movimentos voltados à regulação da pressão arterial e à filtração glomerular.

(BRUNTON, CHABNER & KNOLLMANN, 2012). Sua expressão ocorre praticamente de forma exclusiva no SNC, onde atua em áreas disseminadas do córtex, variando de regiões sensitivas à pré-frontais (AVALASH et al., 2018). Os neurônios dopaminérgicos formam um sistema neurotransmissor que começa na substância negra, área tegumentar ventral e no hipotálamo, ramificando-se para o córtex pré-frontal e o córtex cingulado anterior (BRUNTON, CHABNER & KNOLLMANN, 2012; WISE, 2004) (Figura 2).

Figura 2: Distribuição de dopamina no SNC.



Fonte: Dopamina: a química que afeta os sentidos. Adaptada de <http://www.petquimica.ufc.br/dopamina-a-quimica-que-afeta-os-sentidos/>. Acessado em 28 de maio de 2019.

Algumas projeções de DA pré-frontais são enviadas para o *nucleus accumbens*, uma estrutura para integração de *inputs* sensoriais e límbicos (BRADY & O'DONNELL, 2004). Outras projeções de DA pré-frontal fluem para a amígdala, aumentando a capacidade de filtragem sensorial dessa estrutura límbica (ROSENKRANZ & GRACE, 1999). Inversamente, os neurônios pré-frontais são inervados pelas projeções de DA do hipocampo (CARR & SESACK, 1996), que é conhecido por desempenhar um papel central na aquisição e recuperação da memória, especialmente no córtex pré-frontal (FUSTER, 2015).

Estudos sugerem que pouca ou muita DA no córtex, em particular no córtex pré-frontal, pode ser perturbadora, impactando a dinâmica do cérebro (AVALASH et al., 2018; LAURENS et al., 2010; BRUGGEMANN et al., 2007). Assim, é essencial manter o nível apropriado de DA para que o córtex pré-frontal consiga, por exemplo (COOLS & ROBBINS, 2004), controlar os processos de cognição, a coordenação motora, os aspectos neurobiológicos, como o sistema de motivação e recompensa, e prover a manutenção da memória (IERÝ et al., 2015; COOLS & D'ESPOSITO, 2011; PAUS, 2001). Diante dessa abrangência da DA na região pré-frontal, alguns estudos relacionam esse neurotransmissor com a MT (ALCANTARA, 2017; COOLS & D'ESPOSITO, 2011).

2.4. POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS AO SISTEMA DOPAMINÉRGICO

No século XX, o entendimento das bases genéticas e moleculares dos neurotransmissores sofreram um considerável progresso. Foram identificadas famílias de genes envolvidos na produção de neurotransmissores e seus respectivos receptores (DEUTSCH & ROTH, 1999; WAXHAM, 1999), assim como passou-se também a entender a importância da DA desde o início da vida, onde um suprimento adequado desse neurotransmissor é essencial para o desenvolvimento (DIAMOND, 1996).

A neurociência cognitiva contemporânea incorpora cada vez mais dados genéticos para entender a cognição. No entanto, nossa compreensão atual sobre as influências genéticas ainda é limitada, tendo em vista que a literatura aborda muito mais as questões cognitivas sem considerar a hereditariedade (SIMON et al, 2011). Entretanto, alguns estudos consideram a influência de polimorfismos genéticos atuantes no sistema dopaminérgico em tarefas cognitivas (MARINHO et al, 2019; BELLANDER et al., 2015; MACARE et al., 2014), já que a ação dopaminérgica na fenda sináptica é determinada por seus receptores, pela recaptação do neurotransmissor via transportador e pela sua decomposição a partir de enzimas (JASPAR et al., 2015). Disfunções nos receptores de DA levam a várias condições neuropatológicas (CASTELLANOS et al., 2002; JAKEL et al., 2000). Dessa forma, os receptores da DA são alvos de fármacos para o tratamento dessas condições, como a esquizofrenia, transtorno no déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (MISHRA; SINGH & SHUKLA, 2018).

Os receptores de dopamina passaram a ser conhecidos em 1972 (BROWN & MAKMAN, 1972). Esses receptores foram classificados em 2 famílias: receptor tipo D₁ e receptor tipo D₂, com base nas propriedades farmacológicas e na capacidade de regular o AMPc (KEBABIAN et al., 1972). No SNC humano, a densidade relativa dos receptores DA atende a seguinte ordem: D₁ > D₂ > D₃ > D₅ > D₄ (JABER et al., 1996). Os receptores de dopamina D₂, assim como polimorfismos genéticos encontrados nos genes que codificam esses receptores foram associados a vários aspectos da cognição. A disponibilidade do receptor D₂ no caudado tem sido associada ao desempenho em testes de função executiva que requerem flexibilidade mental, abstração, inibição de resposta e atenção em indivíduos saudáveis (VOLKOW et al., 1998). A ocupação desse receptor tem sido associada à vigilância e função neurocognitiva na esquizofrenia (SAKURAI et al., 2012) e seu bloqueio pela risperidona se correlaciona com déficits atencionais na esquizofrenia (UCHIDA et al., 2009). Estudos em animais mostraram que camundongos mutantes sem receptores D₂ exibem comprometimento da memória espacial e habilidades atencionais (GLICKSTEIN et al., 2005) e a superexpressão de receptores D₂ no estriado

foi associada com desempenho de MT prejudicado em ratos (KLAUS et al., 2017; KELLENDONK et al., 2006). No estriado, os receptores D₂ são os receptores de dopamina mais comuns (CAMPS et al., 1989). Embora o corpo estriado esteja classicamente associado à aprendizagem de hábitos, ele também foi associado à atualização do conteúdo na MT. Além disso, a capacidade MT de um indivíduo prediz a síntese de DA estriatal (COOLS et al., 2008).

A densidade dos receptores D₂ no estriado é influenciada pelo polimorfismo Taq1A (rs1800497) ou TaqIA (BERRYHILL et al 2013). Esse polimorfismo é caracterizado pela substituição de uma citosina (C) por uma timina (T), que culmina na troca do aminoácido glutamina pela lisina no éxon 8 do gene *ANKK1* (*Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing*), aproximadamente 10 kb do gene *DRD2* (11q23), por isso também ser conhecido como *DRD2/ANKK1-Taq1A*. A presença do alelo T, ou A1, foi associado a diminuição de 40% na expressão do *DRD2* no estriado e a redução de 30-40% na densidade do receptor D₂ (JONSSON et al., 1999). A presença do alelo A1 foi associada a redução do aprendizado e a um menor desempenho de memória episódica (SÖDERQVIST et al., 2013), e pior desempenho no Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia (MCALLISTER et al., 2008). Portanto, espera-se que indivíduos com o polimorfismo Taq1A possam apresentar diferenças no desempenho da tarefa de MT e diferenças na atividade do córtex cerebral (RICHTER et al., 2017, GONG et al., 2012), já que o número de locais de ligação à DA no cérebro pode estar associado com o desempenho de tarefas cognitivas (BERTOLINO et al., 2010).

DRD2 participa indiretamente da regulação do DAT, ativando as quinases de sinalização extracelular 1 e 2 que culminam no aumento da capacidade de transporte do DAT (BOLAN et al., 2007). DAT também regula DRD2, pois o transporte eficiente de DA para a superfície celular é essencial para funcionalidade do receptor. Então, o acoplamento da DA ao DRD2 é modulado pelo DAT, aumentando ou diminuindo a recaptação de DA (LEE et al., 2007).

O DAT, também conhecido como DAT1, codificado pelo gene *SLC6A3* (5p15.3) (WISE, 2004), é expresso de maneira específica, quase que exclusivamente no SNC, sendo encontrado principalmente nos neurônios dopaminérgicos mesencefálicos da substância negra e na área tegumentar ventral, que se ramificam até o córtex pré-frontal. Logo, essas regiões atuam no desempenho de funções relacionadas à memória e atenção, controle motor, dor e emoção (IERÝ et al., 2015; PAUS, 2001). A principal função do DAT é regular a neurotransmissão terminando a sinalização de DA na sinapse por

recaptação de alta afinidade em terminais pré-sinápticos. No córtex pré-frontal, o DAT parece guiar a transmissão de acordo com o volume da DA, podendo desempenhar um papel crítico durante a MT (RANGEL-BARAJAS; CORONEL & FLORÁN, 2015; BOLAN et al., 2007).

O polimorfismo mais estudado no gene *SLC6A3* consiste em um VNTR, com um número variável de 40bp localizado na região 3' não traduzida (3'-UTR) (rs28363170) com 3 a 13 repetições, sendo os alelos de 9 e 10 repetições (9R e 10R, respectivamente) mais frequentes na população humana (MARINHO et al., 2019). Os portadores do alelo 10R mostram aumento da expressão gênica, maior atividade de DAT e aumento na reabsorção de DA em comparação com o alelo de 9R. Aqueles que possuem o alelo 9R, têm menor codificação proteica de DAT no córtex pré-frontal, no córtex pré-motor e no núcleo caudado (FARAONE et al., 2014; BOLAN et al., 2007). Ainda no mesmo gene encontra-se um outro polimorfismo muito estudado denominado de intron 8 VNTR (rs3836790), que possui alelos com séries de 30 pb variando de 3 (3R) a 7 (7R) repetições. No entanto, apenas os alelos 6R e 5R têm papéis na regulação transcricional do DAT, onde o alelo 6R está associado com maior recaptação dopaminérgica nas fendas sinápticas quando comparado ao alelo 5R (ŠERÝ et al., 2015; FRANKE et al., 2010). Diferenças na capacidade de transporte da DA e na estabilidade conformacional do transportador devem-se a rearranjos de vários elementos estruturais no transportador, incluindo a terceira alça intracelular, a região da amino N-terminal e múltiplas hélices transmembranares (CAMPBELL et al., 2019; KHELASHVILI et al., 2015; CHEN et al., 2004). Como consequência funcional, o aumento de DAT é proporcional à eliminação da DA extracelular e consequente redução de sua sinalização (ETTINGER, MERTEN & KAMBEITZ, 2016; FARAONE et al., 2014). Campbell et al. (2019) verificaram que a deleção do gene *SLC6A3* em moscas da espécie *Drosophila melanogaster* altera a região da porta intracelular no DAT, resultando em moscas com interações sociais prejudicadas e com traços de medo e locomoção deficientes.

Um passo crítico na determinação da sinalização da DA é a sua remoção do espaço extracelular. Diferentes mecanismos explicam a inativação da DA nos níveis sinápticos e extrasinápticos, incluindo sua reabsorção via DAT e a transferência de um grupo metil do substrato S-adenosilmetionina para a DA por COMT (JASPAR et al., 2015; BERTOLINO et al., 2006).

A enzima COMT, codificada pelo gene *COMT* é expressa em neurônios do córtex pré-frontal e se localiza no cromossomo 22q11. Essa enzima catalisa a transferência de

um grupo metil do substrato S-adenosilmetionina para as catecolaminas, incluindo a DA. É sabido, que tal modificação química é uma das principais vias de degradação desses neurotransmissores (JASPAR et al., 2015; MUELLNER, GHARRAD e HABERT, 2015). Um polimorfismo funcional, *COMT* Val158Met (rs4680), caracterizado pela mudança de uma guanina (G) por uma adenina (A), no éxon 4 do gene *COMT*, leva a uma substituição de uma valina por uma metionina no códon 158. Esse polimorfismo gera uma mudança conformacional da enzima, tornando-a menos termoestável, o que reduz sua atividade e eleva o nível de DA extracelular (DICKINSON & ANDELVEVAG, 2009; CHEN et al., 2004). Portanto, em temperatura fisiológica, indivíduos homozigotos para o alelo *COMT* 158Met possuem atividade enzimática reduzida de três a cinco vezes, quando comparados com portadores do alelo *COMT* 158Val. Considerando que a taxa de degradação de DA é de 0,33 a 0,25% mais lenta, esse neurotransmissor passa a ficar mais tempo disponível nas fendas sinápticas e aos seus receptores (DEYOUNG et al., 2010; DICKINSON & ANDELVEVAG, 2009; O'SULLIVAN; EVANS & LEES, 2009; BIEDERMAN et al., 2008). Por outro lado, indivíduos homozigotos para o alelo *COMT* 158Val apresentam maior atividade enzimática e menores concentrações de DA nas fendas sinápticas. Como os alelos são codominantes, heterozigotos apresentam concentrações intermediárias (TUNBRIDGE et al., 2006; EGAN et al., 2001). Assim, efeitos neurobiológicos dependentes da variação da atividade *COMT*, como a regulação dos níveis DA, são evidenciados no córtex pré-frontal (WITTE et al., 2012).

Indivíduos homozigotos para o alelo *COMT* 158Val mostram melhor controle cognitivo, memória funcional, inteligência geral (DIAMOND et al., 2014; CAHOY et al., 2008; BLASI et al., 2005; BERTOLINO, et al., 2004; WONG & VAN TOL, 2003; JOOBER et al., 2002), e maior envolvimento dos recursos corticais durante a MT (JASPAR et al., 2015; DEYOUNG et al., 2010; DICKINSON & ANDELVEVAG, 2009; BIEDERMAN et al., 2008). Segundo Stein et al. (2006), sob condições de aumento da liberação de dopamina (sob estresse, por exemplo), indivíduos com alelos *COMT* Val158 podem ter uma melhor transmissão dopaminérgica e melhor desempenho em tarefas cognitivas, enquanto os indivíduos com alelos *COMT* 158Met podem ter neurotransmissão menos eficiente e pior desempenho em tarefas cognitivas. Portanto, espera-se que diferenças individuais em genes relacionados ao sistema dopaminérgico possam refletir no desempenho da tarefa de MT e na atividade do córtex cerebral (DAUVILLIERS; TAFTI & LANDOLT, 2015). Dessa forma, avaliar os dados genéticos associados às questões cognitivas é importante para compreensão do papel

dopaminérgico na MT e suas diferenças interindividuais (KARLSGODT et al., 2013; BERTOLINO et al., 2010).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação das variações genéticas *DRD2/ANKK1-Taq1A*, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met do sistema dopaminérgico com modificações corticais eletrofisiológicas em indivíduos saudáveis durante a realização de tarefa de MT.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Determinar as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos nos genes *DRD2/ANKK1-Taq1A*, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met.
- Verificar o comportamento cortical por intermédio da potência absoluta das oscilações das bandas alfa e teta, e a tarefa de MT na coordenada vertical e horizontal.
- Investigar a associação da influência das variações genéticas na região *DRD2/ANKK1-Taq1A*, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met no desempenho da tarefa de MT e comportamento cortical por intermédio da potência absoluta das oscilações das bandas alfa e teta.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. PARTICIPANTES DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi composto por uma amostra de 149 indivíduos saudáveis, do sexo masculino e com faixa etária entre 18 e 32 anos, tendo por base trabalhos que também associaram achados genéticos com o EEG (SYSOEVA; TONEVITSKY & WACKERMANN, 2010). Todos os indivíduos foram destros e relataram não utilizar qualquer substância psicoativa durante o período do estudo. Para que esses critérios fossem estabelecidos, o Inventário de Edimburgo (Anexo 1) (OLDFIELD, 1971) foi aplicado para se identificar a predominância da mão dominante dos participantes, para que não houvesse viés na hora da aplicação da tarefa de MT, e para que não houvesse qualquer efeito inibitório ou excitatório da atividade cortical, 12 horas antes do experimento iniciar, os voluntários foram orientados a não utilizarem tabaco, café, medicamentos ou bebidas alcoólicas.

Todos os participantes deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 2), previamente aprovado, sob o nº de parecer 1.327.105/CAAE: 50651715.2.0000.5669, pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí-UFPI, o qual seguiu os padrões éticos inerentes às pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidos pela Resolução CNS Nº 466/2012.

4.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os participantes foram acomodados em uma sala com isolamento acústico e aterramento elétrico. Durante a aquisição do sinal do EEG, as luzes foram apagadas, e os participantes se sentaram em uma cadeira com apoio de braço, a fim de minimizar artefato muscular durante a aquisição do sinal do EEG. Um televisor de 42' polegadas foi colocado sobre uma mesa em frente aos indivíduos e o monitor foi ligado somente quando os participantes fossem executar a tarefa memória de trabalho (Figura 3). Nessa tarefa, os participantes executaram 40 trilhas em cada bloco, com intervalos de 3 minutos entre eles (RIBEIRO et al., 2018).

Figura 3 - Ilustração da posição do participante durante a captação do sinal de EEG e execução da tarefa de memória de trabalho.

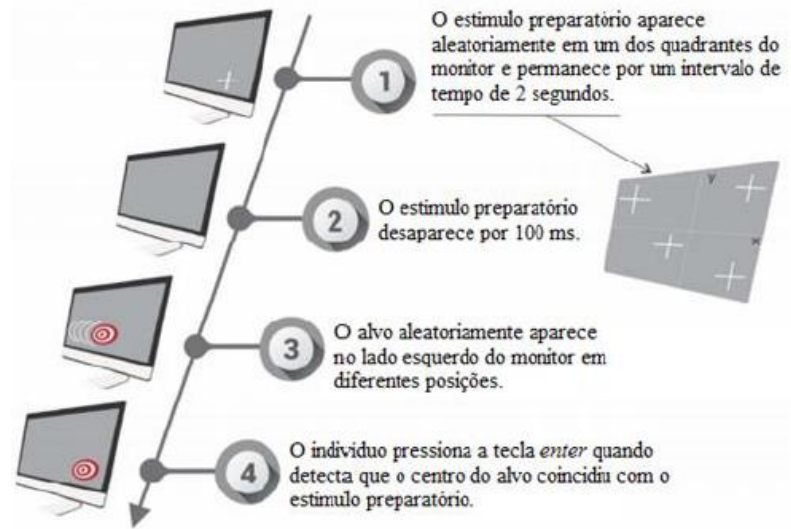


Fonte: ROCHA et al., 2019

4.3. TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO

O *software* desenvolvido para a tarefa de memória de trabalho (Figura 4) teve duas fases. Na primeira, houve a indicação aleatória do estímulo preparatório nos diferentes quadrantes do monitor (formato de cruz, +), o qual permaneceu por 2 segundos e a localização espacial foi disposta de forma que o participante memorizasse a posição do estímulo preparatório. Na segunda fase, o participante precisou recrutar a informação salva na fase anterior. Nesse caso, o *software* produziu o alvo (círculo branco e vermelho) que apareceu aleatoriamente ao lado esquerdo do monitor (porção superior, mediana e inferior) e quando o participante interpretou a localização do estímulo preparatório, ele pressionou a tecla "enter" (RIBEIRO et al., 2018).

Figura 4. Sequência de eventos durante a tarefa de memória de trabalho.



Fonte: RIBEIRO et al., 2018

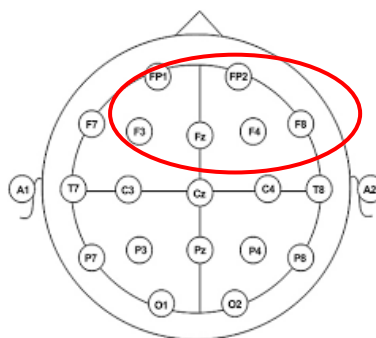
4.4. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Uma inspeção visual e análise de componentes independentes foram aplicadas para identificar e remover todos os artefatos remanescentes (piscada de olhos, movimentos oculares ou musculares produzidos pela tarefa) (JUNG et al., 2000). Os dados de eletrodos individuais que exibiram perda de contato com o escalpo ou alta impedância ($>5K\Omega$) não foram considerados. Um estimador clássico foi aplicado para a densidade de potência espectral, estimado a partir da Transformada de Fourier, que foi realizada pelo MATLAB (Matwords, Inc.). Foi extraída a época do EEG de 2 segundos antes, até a resposta do estímulo alvo. O resultado foi gerado por meio de coordenadas (x e y), de acordo com o mapeamento da tela. Portanto, tendo como referência o centro da tela, a sequência representada por “x” correspondeu à horizontal, podendo ser negativa para baixo e positiva para cima, e a sequência representada por “y” correspondeu à vertical, podendo ser positiva, configurando desvio para direita e negativa para a esquerda.

4.5 - LOCALIZAÇÃO ESPACIAL DOS ELETRODOS

As derivações dos eletrodos Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7 e F8 (Figura 5) foram selecionadas devido a sua relação com o córtex frontal anterior (CFA) esquerdo (CFAe) e direito (CFAd), córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo (CPFDLe) e direito (CPFDLd), córtex pré-frontal medial (CPFM) e córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) esquerdo (CPFVLe) e direito (CPFVLd) (SIEBNER et al., 2001; TODD & MAROIS, 2004; XU & CHUN, 2006; HAMIDI; TONONI & POSTLE, 2008; DASILVA et al., 2015), visto que desempenham papéis importantes na MT (KANE & ENGLE, 2002; HOMAN, HERMAN & PURDY, 1987).

Figura 5: Eletrodos utilizados no córtex cerebral durante a realização do EEG.



Fonte: Disponível em: dca.fee.unicamp.br. Acessado em maio de 2019.

4.6 - COLETA SANGUÍNEA, EXTRAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E ARMAZENAMENTO DO MATERIAL GENÉTICO (DNA).

Foram obedecidos todos os procedimentos operacionais padrões (POPs) para coleta de sangue periférico, com base nas normas da Associação Nacional de Biossegurança (ANBIO). As amostras foram submetidas à extração do DNA de leucócitos com o *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega Inc., USA), conforme as especificações do fabricante, como descrito a seguir: em 300 μ L de sangue total foram adicionados 900 μ L de solução de lise celular; essa mistura foi incubada por 10 minutos, sob movimentos de inversão constantes; em seguida, a amostra foi centrifugada, o sobrenadante foi descartado e a amostra foi agitada em vórtex para evitar a formação de grumos nas etapas subsequentes. Foram adicionados à amostra 300 μ L de solução de lise nuclear e 100 μ L de solução de precipitação de proteínas; posterior à centrifugação, a amostra teve o sobrenadante transferido para outro tubo contendo 300 μ L de isopropanol; esse tubo foi centrifugado e o sobrenadante descartado. Em seguida, foi adicionado etanol 70% para que o DNA fosse desidratado e visualizado. Esse DNA foi submetido à centrifugação, teve o sobrenadante descartado e eluído (reidratado) com 100 μ L de solução de reidratação; em seguida, foi incubado em banho-maria por 1 hora a 65°C, para total eluição.

A pureza e concentração do DNA foram determinadas por eletroforese em gel de agarose a 0,8%, corado com GelRed® (Biotium, Hayward, CA, USA), e em espectrofotômetro (Biospec-nano, Shimadzu, Japan), por meio do comprimento de onda de 260 e 280 nm. Uma vez determinada a qualidade de cada amostra, todas foram armazenadas em freezer (-20°C), até suas análises, no Laboratório de Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Veloso, Parnaíba-PI.

4.6.1 Amplificação e genotipagem do polimorfismo *DRD2/ANKK1-Taq1A*

O polimorfismo *DRD2/ANKK1-Taq1A* do receptor D₂ da DA foi genotipado usando o método de PCR-RFLP. Foram utilizados os seguintes iniciadores: *primer forward* 5'- GCA CGT GCC ACC ATA CCC-3' e *primer reverse* 5'-TGC AGA GCA GTC AGG CTG-3', os quais flanquearam um *amplicon* de 501 pb. Para um volume total de reação de 25 µL, foram utilizadas as seguintes condições: 1 µL de DNA (50 ng), 2,5 µL de tampão 10x (15mM de KCl, 75 mM de Tris-HCl e pH 9,0), 0,75 µL de MgCl₂ (1,4 mM), 1,0 µL de cada primer (10 µM), 5,0 µL de dNTP (0,1mM), 0,3 µL de Taq Polimerase (1,5 U), 1 µL de DMSO e 12,55 µL de água miliquê. Os primers utilizados foram da empresa *Thermo Fisher Scientific* (Waltham, MA, EUA), e os demais reagentes foram da empresa *Ludwing Biotechnology Ltda.* (Porto Alegre, RS, Brasil).

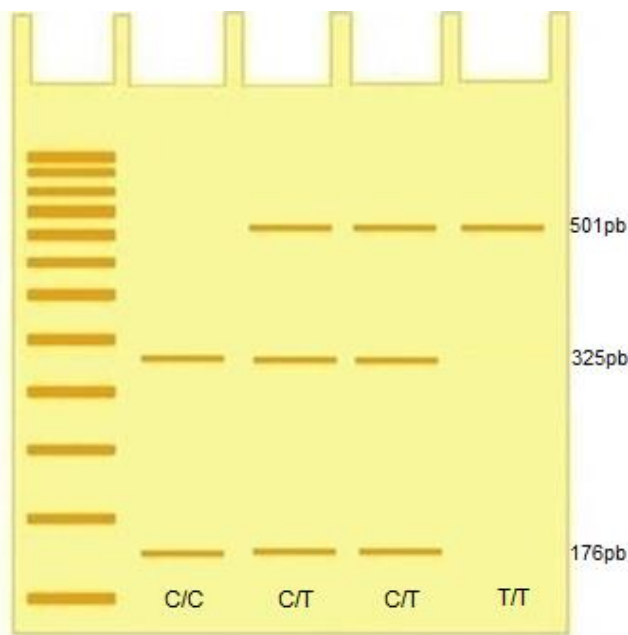
As condições dos ciclos do programa utilizados no termociclador (*Amplitem Thermal*) para amplificação foram: desnaturação inicial de 95°C durante 5 min., seguido de 35 ciclos de 95°C durante 30 seg. de desnaturação, 69°C durante 20 seg. de anelamento e 72°C durante 30 seg. de extensão; o alongamento final foi de 72°C durante 7 min. Para conferir o êxito da PCR, essa reação foi submetida à eletroforese em gel de agarose a 2% (GE Healthcare) corado com GelRed® (Biotium). A eletroforese foi realizada em cuba horizontal com corrente de 110 V e os fragmentos amplificados foram visualizados em transiluminador (Loccus Biotecnologia), com fonte de luz ultravioleta. Posteriormente, os produtos amplificados foram submetidos à digestão enzimática.

Na digestão enzimática foram usados: 0,2 µL (2 U) da enzima TaqI, 3 µL de TaqBuffer 10x, 10 µL de produto de PCR e 16,8 µL de água, formando um volume total de 30 µL. Essa reação foi incubada a 65°C por 16 horas e analisada em cuba vertical de eletroforese com gel de poliacrilamida a 10%, sob corrente de 130 V, por 2 horas e 30 minutos, e revelação realizada com nitrato de prata.

O polimorfismo *DRD2/ANKK1-Taq1A* possui dois alelos, C e T, que após a digestão enzimática, na presença do alelo C, a enzima *Taq I* reconhece o sítio de restrição, gerando dois fragmentos, um de 325 pb e outro de 176 pb. Porém, na presença do alelo T, a enzima não reconhece o sítio, e permanece um produto de 501pb. Portanto, três genótipos podem ser identificados: C/C, representado pelos fragmentos 325pb e 176pb;

C/T, representado pelos fragmentos 501pb, 325pb e 176pb; e T/T, representado pelo fragmento de 501pb (esquema 1).

Figura 6: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *DRD2/ANKK1*-Taq1A



Fonte: Adaptado de Marinho, 2016.

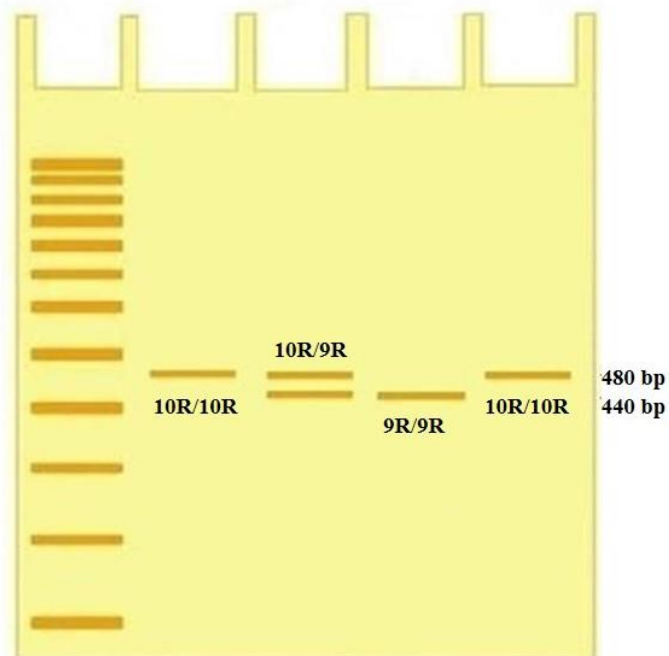
4.6.2 Amplificação e genotipagem dos polimorfismos *SLC6A3* 3'-UTR VNTR e intron 8 VNTR.

As análises dos polimorfismos *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, de 40bp e intron 8 VNTR, de 30bp, foram realizadas pela técnica de PCR. Para a região 3'-UTR VNTR, foram utilizados os seguintes iniciadores: *primer forward* 5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCGTGAG-3' e *primer reverse* 5'-CCTCCTGGAGGTCACGCGTCAAGG-3'; e para o intron 8 VNTR foram utilizados o *primer forward* 5'-GCACAAATGAGTGTTCGTGCATGTG-3' e *reverse* 5'-AGCAGGAGGGGCTTCCAGGC-3'. Para um volume total de reação de 15µL, para ambos os polimorfismos, foram utilizadas as seguintes condições: 1 µL DNA (50 ng), 0,3 µL de Taq polimerase (1U), 2,5 µL tampão 10x (15mM de KCl, 75 mM de Tris-HCl e pH 9,0), 0,75 µL de MgCl₂ (1,5 mM), 5 µL de dNTPs (250µM), 1 µL de cada *primer* (15 pmol) e água miliquê.

Para distinção dos genótipos, os produtos da PCR foram submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida a 8%, em cuba vertical com corrente de 130 V, por 2 horas e 30 minutos, e revelação realizada com nitrato de prata. Os genótipos do *SLC6A3* 3'-UTR VNTR são representados pelos alelos 10R, de 480pb e 9R, de 440pb (Figura 8), e os genótipos do *SLC6A3* intron 8 VNTR são representados pelos alelos 6R, de 484pb e 5R, de 454pb (Figura 9). Os primers utilizados foram da empresa *Thermo Fisher Scientific*

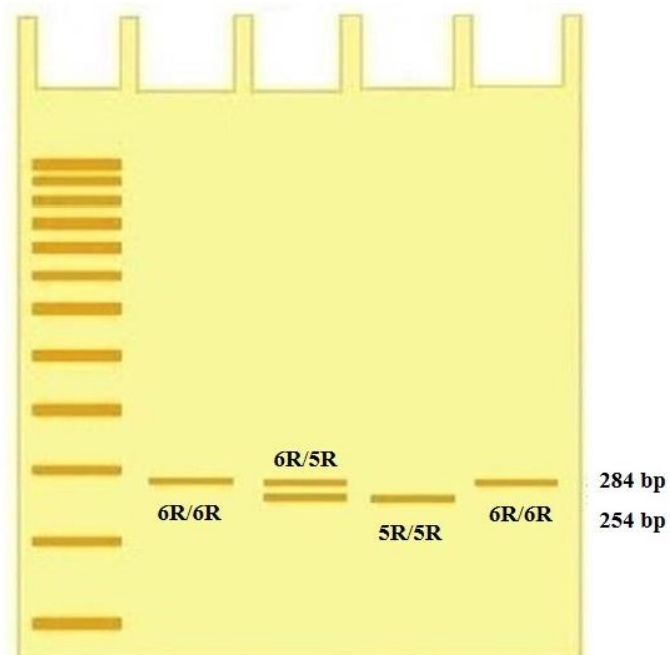
(Waltham, MA, EUA), e os demais reagentes foram da empresa *Ludwing Biotechnology* Ltda. (Porto Alegre, RS, Brasil).

Figura 7: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *SLC6A3* 3'-UTR VNTR



Fonte: Adaptado de Marinho, 2016.

Figura 8: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR



Fonte: Adaptado de Marinho, 2016.

4.6.3 Amplificação e genotipagem do polimorfismo *COMT* Val158Met

O polimorfismo *COMT* Val158Met foi amplificado usando o método de PCR-RFLP. Foram utilizados os seguintes iniciadores: *Primer F*: 5'-CTACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3', *Primer R*: 5'-GTTTTCAGTGAACGTGGTGTG-3', com um protocolo de amplificação de um volume total de reação de 15 µL e nas seguintes condições: 0,6 µL DNA (10 ng), 1,5 µL de tampão 10x (100 mM de Tris-HCl [pH 8.5], 500 mM de KCl), 0,3 µL de MgCl₂ (1,5 mM), 0,5 µL de cada primer (0,3 mM), 3,0 µL de dNTP (0,1 mM), 0,2 µL de Taq polimerase (1U) e água miliquê. Os primers utilizados foram da empresa *Thermo Fisher Scientific* (Waltham, MA, EUA), e os demais reagentes foram da empresa *Ludwing Biotechnology* Ltda. (Porto Alegre, RS, Brasil).

As condições dos ciclos do programa utilizados no termociclador (*Amplitem Thermal*) para amplificação foram: desnaturação inicial de 95°C durante 5 min., seguido de 35 ciclos de 96°C durante 45 seg. de desnaturação, 61°C durante 45 seg., no anelamento e 72°C durante 45 seg., na extensão; o alongamento final foi de 72°C durante 10 min. Para conferir o êxito da PCR, essa reação foi submetida à eletroforese em gel de agarose a 2% (GE Healthcare), corado com GelRed® (Biotium), seguindo os mesmos passos da eletroforese descrita anteriormente, para o polimorfismo *DRD2/ANKK1-Taq1A*.

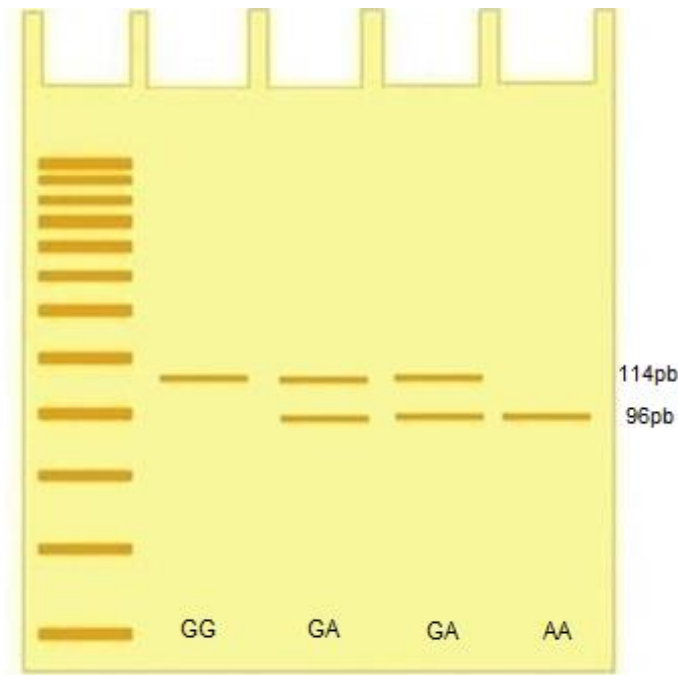
Na digestão enzimática, para um volume de 15 µL de reação, foram usados: 0,2 µL da enzima *Nla* III (2 U), 1,5 µL de tampão 1x, 3 µL de produto de PCR e 10,3 µL de água. Essa reação foi incubada a 37°C por 16 horas e visualizada em gel de poliacrilamida a 10%, em cuba vertical preenchida com TBE 1x (Tris, EDTA e ácido bórico), aplicando-se uma corrente elétrica de 120 V por 3 horas, e revelação do gel realizada com nitrato de prata.

Dentro do amplicom, na presença do alelo *COMT* 158Val, a enzima *Nla* III reconhece 3 sítios de restrição (5'- CATG▼ -3'), sendo assim, após a digestão enzimática, o genótipo *COMT* Val/Val será representado pelos fragmentos 114 pb, 54 pb, 48 pb, 28 e 18 pb; o genótipo *COMT* Met/Met, por fragmentos 96 pb, 54 pb, 48 pb, 28 pb e 18 pb; e o genótipo *COMT* Val/Met, por fragmentos 114 pb, 96 pb, 54pb, 48pb, 28pb e 18pb.

Como mostrado da Figura 10, na prática laboratorial, não haverá a visualização de todos os fragmentos oriundo da clivagem pela enzima de restrição *Nla* III, sendo assim, serão

visualizadas com nitidez, somente os fragmentos maiores, ou seja, um de 114 pb e/ou outro de 96 pb, como determina o marcador de peso molecular de 50 pb (*Ladder* 50 pb); não serão identificados, com nitidez, os fragmentos de 54 pb e 48 pb, e impossíveis de serem visualizados, os menores (28 pb e 18 pb), dado o tamanho do gel de corrida, o que não inviabiliza a genotipagem de forma inequívoca.

Figura 9: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *COMT* Val158Met



Fonte: Adaptado de Marinho, 2016.

4.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

As frequências genotípicas foram testadas quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg usando o teste do qui-quadrado (χ^2). Para associar as possíveis modificações corticais durante o EEG e o desempenho na tarefa de MT, foi calculado o erro relacionado ao plano espacial. Para verificar as diferenças da potência absoluta das bandas alfa e teta durante a execução da tarefa de memória de trabalho visuoespacial foi realizado uma *three-way mixed factorial* ANOVA com fator entre-sujeitos os "grupos genotípicos" (homozigotos e heterozigoto), fator intra-sujeitos os "eixos" (X e Y) e fator "áreas" (CFA, CFAd, CFAe, CPFM, CPFDL, CPFDLd, CPFDLe, CPFVL, CPFVLd e CPFVLe). Foi realizada uma *two-way mixed factorial* ANOVA para verificar as diferenças do erro de execução da tarefa de memória de trabalho visuoespacial em relação aos polimorfismos

genéticos estudados, com “fator genótipos” (homozigotos e heterozigoto) e “fator eixo” (eixo X e Y). As interações foram investigadas pelo teste univariado, seguido pelo teste *post hoc* de Tukey, quando necessário. O tamanho do efeito foi estimado pelo eta-parcial ao quadrado (η^2p) na análise de variâncias. O poder estatístico e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para as variáveis dependentes. O poder estatístico foi interpretado como baixo poder de 0,1 a 0,3; alto poder de 0,8 a 0,9. A magnitude do efeito foi interpretada usando as recomendações sugeridas por Cohen (1988): insignificante $<0,19$; pequeno de 0,20 a 0,49; média de 0,50 a 0,79; grande de 0,80 a 1,29. A probabilidade de 5% para o erro tipo I foi adotada em todas as análises ($p \leq 0,05$), com correção de alfa-Bonferroni para a análise de interação, ajustando o p-valor para $p \leq 0,025$.

Para testar a influência dos polimorfismos em função dos eixos na tarefa de MT, foram analisados modelos de regressão logística binária.

Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS for Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

Foram analisadas as frequências genóticas de 149 voluntários para os polimorfismos *DRD2/ANKK1*-Taq1A, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met. Em relação ao polimorfismo *DRD2/ANKK1*-Taq1A, 70 (47%) apresentaram o genótipo A2A2, 64 (43%) o genótipo A2A1 e 15 (10%) o genótipo A1A1 (Tabela 1); para o polimorfismo *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, 76 (54,20%) apresentaram o genótipo 10R/10R, 49 (35%) o genótipo 9R/10R e 15 (10,7%) o genótipo 9R/9R (Tabela 2), sendo que 9 (nove) participantes, por terem apresentado alelos raros (11R, 12R e 7R), foram desconsiderados das análises com objetivo de tornar o grupo amostral mais homogêneo (STOLF et al., 2014). Na análise do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR, 74 (54,41%) apresentaram o genótipo 6R/6R, 55 (40,44%) o genótipo 5R/6R e 7 (5,14%) o genótipo 5R/5R (Tabela 3). Por fim, para o polimorfismo *COMT* Val158Met, 66 (44,3%) apresentam genótipo AG, 59 (39,6%) o genótipo GG e 24 (16,1%) o genótipo AA (Tabela 1). A partir dessas análises, foi observado, por meio do teste qui-quadrado (χ^2), que todos os polimorfismos se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Tabela 1: Frequência genotípica, alélica e teste qui-quadrado analisados em 149 indivíduos para o polimorfismo *DRD2/ANKK1*-Taq1A.

Genótipo	N	Frequência genotípica	Frequência alélica
A2/A2	70	47%	A2 = 68,46% A1 = 31,54%
A1/A2	64	43%	
A1/A1	15	10%	
Total	149	100 %	$\chi^2 = 0,0043/p = 0,9472$

Figura 10. Visualização da genotipagem do *DRD2/ANKK1*-Taq1A em gel de poliacrilamida 10%. (B) controle negativo da PCR; (C/T) amostras com genótipo A1/A2; (C/C) amostra com genótipo A2/A2; (T/T) amostras com genótipo A1/A1.

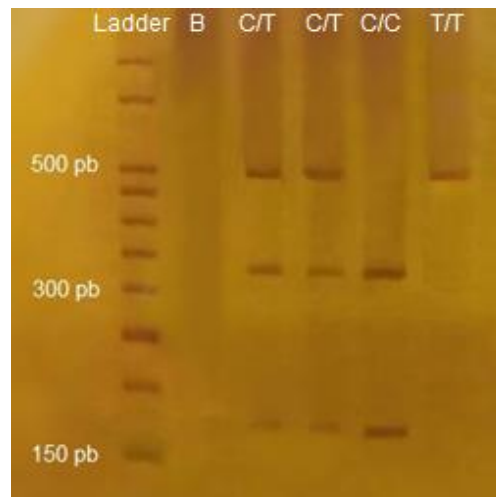


Tabela 2: Frequência genotípica, alélica e teste qui-quadrado analisados em 140 indivíduos para o polimorfismo *SLC6A3* 3'-UTR VNTR.

Genótipo	N	Frequência genotípica	Frequência alélica
10R/10R	76	54,2%	10R = 71,27%
9R/10R	49	35%	
9R/9R	15	10,7%	9R = 28,73%
Total	140	100 %	$\chi^2 = 2,5881/p = 0,1076$

Figura 11. Visualização da genotipagem de *SLC6A3* 3'-UTR VNTR em gel de poliacrilamida 8%. (B) controle negativo da PCR; (A1, A7, A8 e A9) amostras com genótipo 9R/10R; (A2) amostra com genótipo 9R/9R; (A3, A4, A5 e A6) amostras com genótipo 10R/10R.

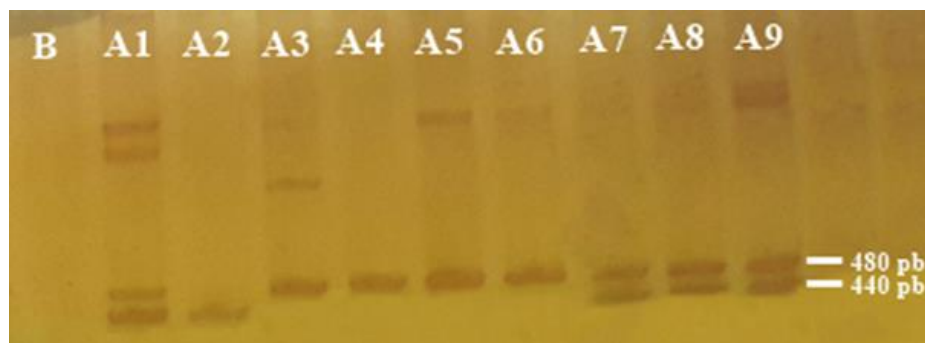


Tabela 3: Frequência genotípica, alélica e teste qui-quadrado analisados em 149 indivíduos para o polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR.

Genótipo	N	Frequência genotípica	Frequência alélica
6R/6R	80	53,7%	6R = 73,83%
5R/6R	60	40,3%	
5R/5R	9	6,0%	5R = 26,17%
Total	149	100 %	$\chi^2 = 0,2623$ e $p = 0,6085$

Figura 12. Visualização da genotipagem de *SLC6A3 intron 8 VNTR* em gel de poliacrilamida 8%. (Ladder) marcador de peso molecular; (B) controle negativo da PCR; (A1) amostra com genótipo 5R/5R; (A2 e A4) amostras com genótipo 6R/6R; (A3, A5 e A6) amostras com genótipo 5R/6R.

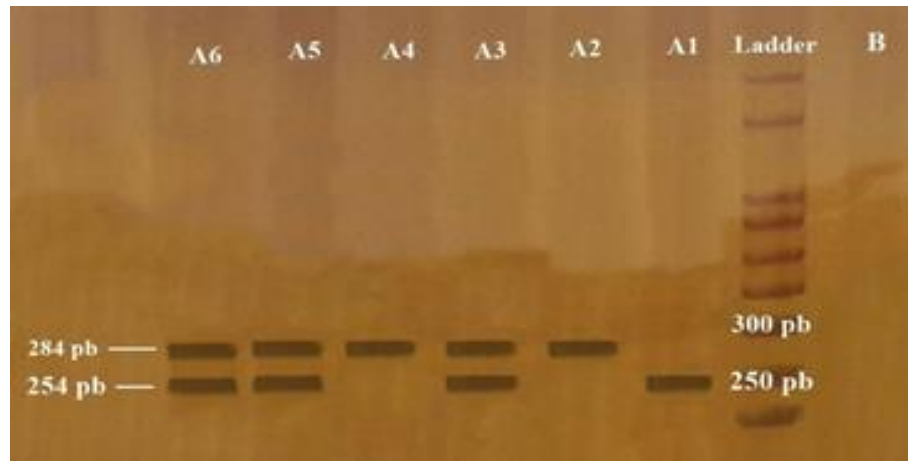
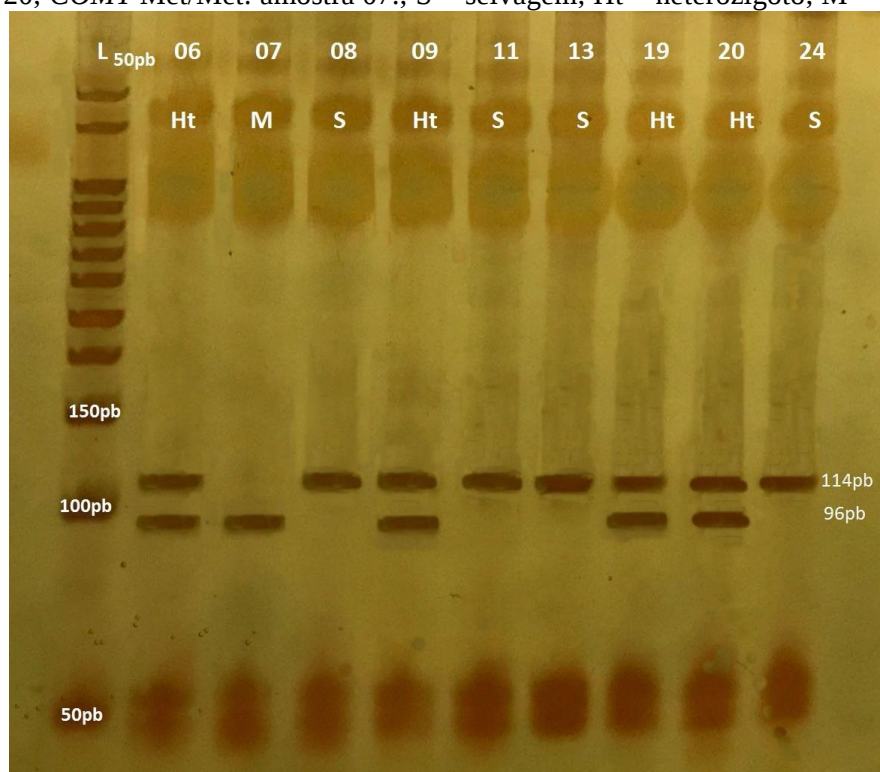


Tabela 4: Frequência genotípica, alélica e teste qui-quadrado analisados em 149 indivíduos para o polimorfismo *COMT* Val158Met.

Genótipo	N	Frequência genotípica	Frequência alélica
GG (Val/Val)	59	39,6%	G = 62% A = 38%
AG (Met/Val)	66	44,3%	
AA (Met/Met)	24	16,1%	
Total	149	100 %	$\chi^2 = 0,5793$ e $p = 0,4465$

Figura 13: Visualização da genotipagem de *COMT* Val158Met em gel de poliacrilamida a 10%. L50pb = Ladder de 50pb; *COMT* Val/Val: amostras 8, 11, 13 e 24; *COMT* Val/Met: amostras 6, 9, 19 e 20; *COMT* Met/Met: amostra 07.; S = selvagem; Ht = heterozigoto; M = mutante.



Quanto às variáveis comportamentais, o teste *two-way mixed factorial* ANOVA para os agrupamentos dos polimorfismos e o erro durante a tarefa de MT não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os polimorfismos estudados ($p > 0,05$), porém o resultado da regressão com base nos agrupamentos de frequência do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR na população em estudo: agrupamento 5R/5R (estabilidade do transporte e recaptação da dopamina nas fendas sinápticas) vs. 5R/6R + 6R/6R (transporte e recaptação deficientes de dopamina nas fendas sinápticas) em predição as variáveis espaciais indicou resultado estatisticamente significativo para os

Eixos X na tarefa de MT ($p \leq 0.05$) (Tabela 5). Para os demais polimorfismos não foi observado resultados significativos de associação genética durante a execução da tarefa de MT ($p > 0.05$).

Tabela 5: Teste de regressão para os agrupamentos dos genótipos relacionados a expressão do transportador de dopamina, com base no polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR (variável dependente, agrupamento 5R/5R comparado ao agrupamento 5R/6R ou 6R/6R), em associação as variáveis de plano espacial, eixos X e Y (variáveis independentes).

Variáveis	B	S.E	Wald	df	p-valor	Odds Ratio	IC95% para Odds Ratio	
							Mínimo	Máximo
Eixo X	-3,08	0,73	17,72	1	0,0001*	0,46	0,01	0,19
Eixo Y	0,0001	0,001	0,17	1	0,678	1	0,99	1
Constante	2,76	0,10	644,55	1	0,0001	15,8	-	-

Nota: B= coeficiente da regressão; S.E= erro padrão; Wald= análise de proporção; df= grau de liberdade; IC95%= Intervalo de confiança de 95%; *Resultados estatisticamente significativos para $p \leq 0,05$.

As análises, mediante o teste *three-way mixed factorial* ANOVA para *DRD2/ANKK1* Taq1A na potência absoluta das bandas alfa e teta não apresentaram resultados significativos ($p > 0.05$).

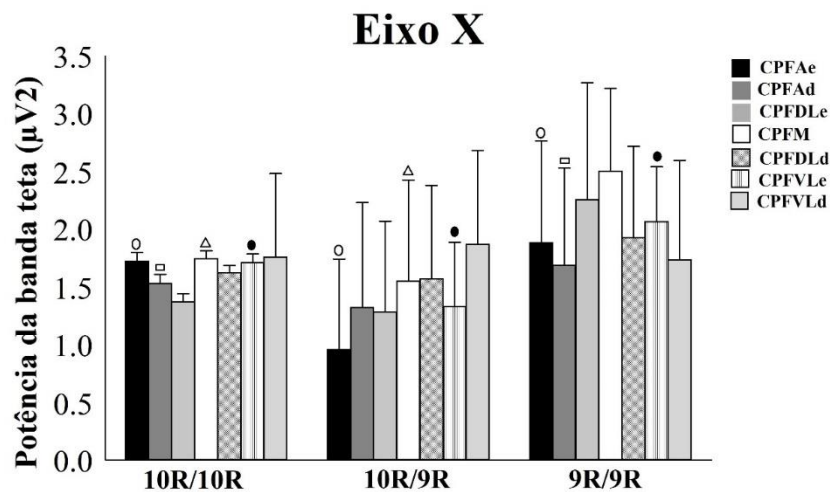
As análises do teste *three-way mixed factorial* ANOVA para *SLC6A3* 3'UTR VNTR na potência absoluta das bandas alfa e teta apresentaram interação entre as áreas e os agrupamentos do genótipo [$F(8,18) = 2,06$; $p = 0,039$; $\eta^2_p = 16,85$; Poder = 83%]. Então, a análise da interação revelou que nos grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *SLC6A3* 3'-UTR VNTR (9R/9R) no córtex frontal anterior (CFA), nos grupos genotípicos dos indivíduos heterozigotos para *SLC6A3* 3'-UTR VNTR (10R/9R) no córtex pré-frontal medial no eixo X (CPFM) e nos grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos e heterozigotos para *SLC6A3* 3'-UTR VNTR (9R/9R e 10R/9R) no córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) apresentaram maior potência absoluta das bandas alfa e teta. (Tabela 6) (Figura 14).

Tabela 6: Teste *three-way mixed factorial* ANOVA para os agrupamentos dos genótipos do *SLC6A3* 3'UTR VNTR (10R/10R, 10R/9R e 9R/9R) regiões corticais (CFA, CFAe, CFAd, CPFM, CPFVLe, CPFVLd).

Região cortical	MD	SD	Post hoc Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
Banda Alfa				
CFA	0,25	0,07	0,001*	9R9R > 10R9R
	0,27	0,06	0,0001*	9R9R > 10R10R
CPFM	0,24	0,05	0,0001*	10R9R > 10R10R
CPFVLe	0,31	0,11	0,013*	9R9R > 10R10R
Banda Teta				
CFAe	0,51	0,15	0,003*	9R9R > 10R9R
	0,25	0,08	0,007*	10R10R > 9R9R
CFAd	0,49	0,12	0,0001*	9R9R > 10R9R
CPFM	0,29	0,07	0,0001*	10R9R > 10R10R
CPFVLe	0,39	0,12	0,005*	9R9R > 10R10R
	0,35	0,13	0,018*	9R9R > 10R9R
CPFVLd	0,41	0,11	0,0001*	9R9R > 10R10R
	0,24	0,07	0,003*	10R9R > 10R10R

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância=; Representatividade da potência absoluta entre genótipos; *Resultados estatisticamente significativos para $p \leq 0,05$.

Figura 14. Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo *SLC6A3* 3'UTR VNTR (10R/10R, 10R/9R e 9R/9R) no eixo X.



As análises do teste *three-way mixed factorial* ANOVA para *SLC6A3* intron 8 VNTR na potência absoluta das bandas alfa e teta mostraram interação entre os agrupamentos do genótipo, eixo e áreas [$F(8,29) = 2,38$; $p = 0,015$; $\eta^2_p = 19,79$; Poder = 90%]. Então, a análise da interação apresentou que os grupos genotípicos homozigotos para o intron 8 VNTR (6R/6R) no córtex frontal anterior direito no eixo Y (CFAd) e os grupos genotípicos homozigotos para o intron 8 VNTR (6R/6R e 5R/5R) apresentaram maior potência absoluta da banda alfa. Os grupos genotípicos homozigotos para o intron 8 VNTR (5R/5R) no córtex frontal anterior esquerdo no eixo X (CFAe) e heterozigotos 5R6R para o intron 8 VNTR no córtex frontal anterior direito no eixo Y (CFAd) apresentaram maior potência absoluta da banda teta (Tabela 7) (Figuras 15 e 16).

Tabela 7: Teste *three-way mixed factorial* ANOVA para os agrupamentos dos genótipos *SLC6A3* intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) e regiões corticais (CFAe, CFAd e CPDL).

Região cortical	MD	SD	Post hoc Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
Banda Alfa				
CFAd	0,27	0,06	0,0001*	6R6R > 5R6R
CPFDL	0,28	0,10	0,017*	6R6R > 5R5R
	0,29	0,97	0,007*	5R5R > 5R6R

Banda Teta				
CFAe	0,47	0,14	0,003*	5R5R > 5R6R
CFAd	0,20	0,71	0,015*	5R6R > 6R6R

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância = p após a análise de interação; Representatividade da potência absoluta entre genótipos= predominância genotípica em relação a potência absoluta das bandas alfa e teta; *Resultados estatisticamente significativos para $p \leq 0,05$.

Figura 15. Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) no eixo X.

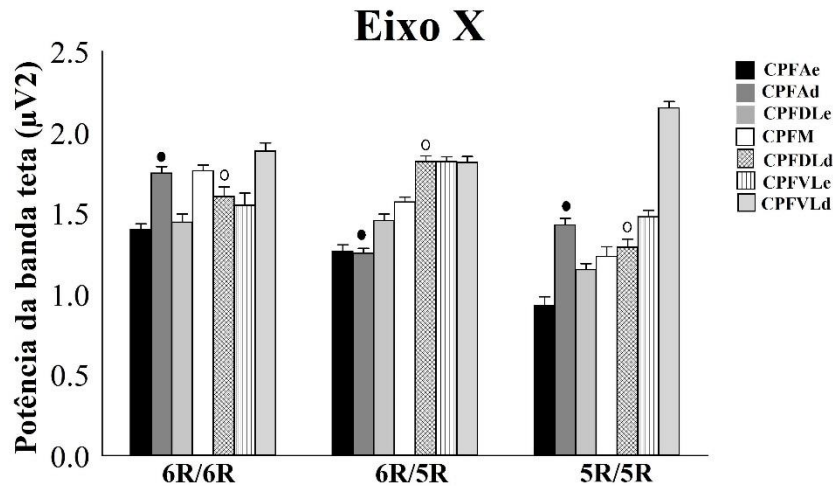
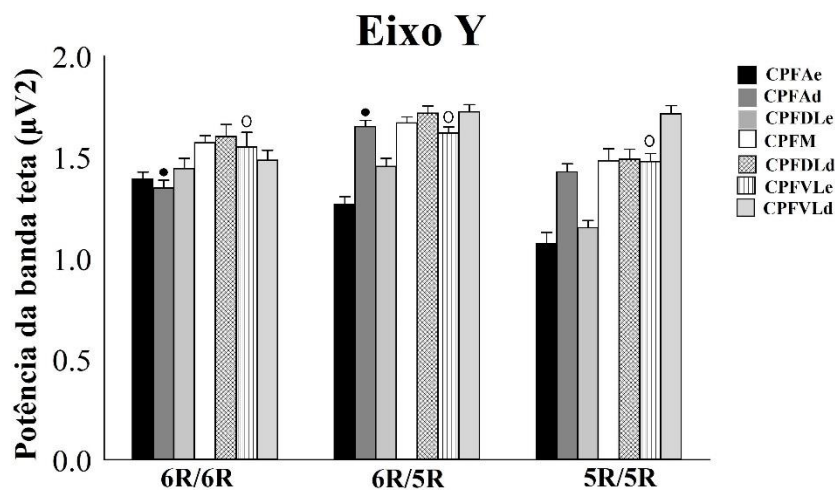


Figura 16. Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR (5R/5R, 5R/6R e 6R/6R) no eixo X.



As análises do teste *three-way mixed factorial ANOVA* para *COMT* na potência absoluta das bandas alfa e teta mostraram interação entre os agrupamentos do genótipo, eixo e áreas [$F(10,21)=2,27$; $p=0,012$; $\eta^2_p=23,25$; Poder=93%]. Então, a análise da

interação revelou que nos grupos genotípicos dos indivíduos heterozigotos para *COMT*Val158Met (GA) no córtex pré-frontal anterior direito no eixo Y (CFAd) e no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), nos grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *COMT* Val158Met (AA) no córtex pré-frontal medial (CPFM) e os grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *COMT* Val158Met (GG) no córtex pré-frontal ventro-lateral apresentaram maior potência absoluta da banda alfa. Nos grupos genotípicos dos indivíduos heterozigotos para *COMT*Val158Met (GA) no córtex pré-frontal ventro-lateral esquerdo no eixo X (CPFVLe), e os grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *COMT* Val158Met (GG) no córtex pré-frontal ventro-lateral direito no eixo Y (CPFVLd) apresentaram maior potência absoluta da banda teta. (Tabela 6) (Figura 17) (Figura 18).

Tabela 8: Teste *three-way mixed factorial* ANOVA para os agrupamentos dos genótipos do polimorfismo *COMT* Val158Met (GG, GA e AA) e regiões corticais (CFAd, CPF DL, CPMF, CPFVL, CPFVLe e CPFVLd).

Região cortical	MD	SD	Post hoc Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
Banda Alfa				
CFAd	0,21	0,06	0,005*	GA > GG
CPF DL	0,17	0,05	0,004*	GA > GG
	0,21			
CPFM	0,15	0,05	0,025*	AA > GG
CPFVL	0,33	0,81	0,0001*	GG > AA
	0,29	0,08	0,001*	
Banda Teta				
CPFVLe	0,28	0,09	0,009*	GA > AA
CPFVLd	0,39	0,08	0,0001*	GG > GA
	0,47	0,10		GG > AA

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância= p após a análise de interação; Representatividade da potência absoluta entre genótipos= predominância genotípica em relação a potência absoluta da banda teta; *Resultados estatisticamente significativos para $p \leq 0,05$.

Figura 17. Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta das bandas alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo *COMT* Val158Met (GG, GA e AA) no eixo X.

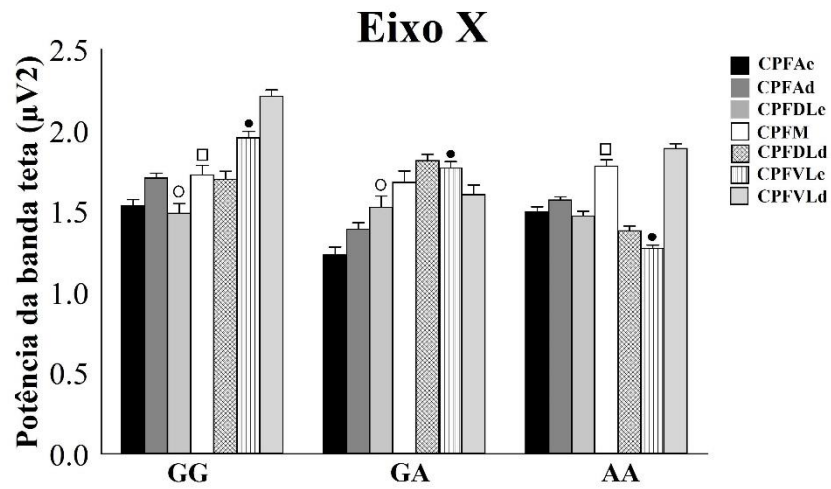
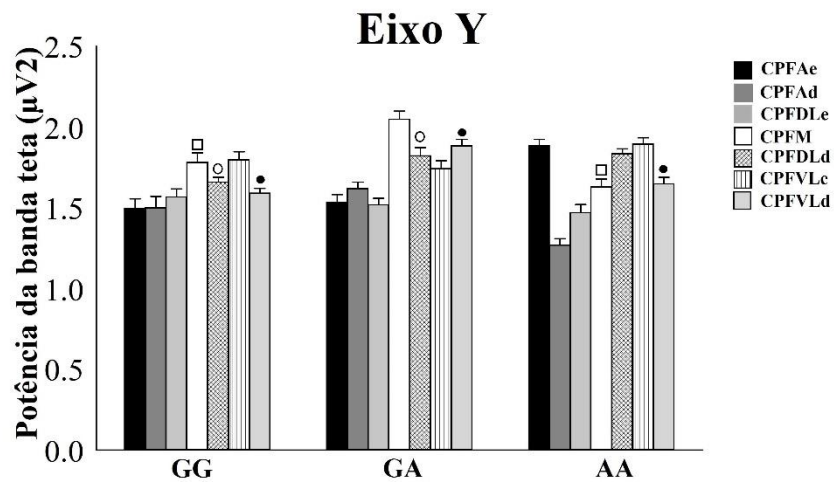


Figura 18. Média $\pm$ erro padrão da potência absoluta da banda alfa e teta no CFAe, CFAd, CPFDLe, CPFM, CPFDLd, CPFVLe e CPFVLd durante a tarefa de MT em função dos genótipos do polimorfismo *COMT* Val158Met (GG, GA e AA) no eixo Y.



6. DISCUSSÃO

No presente estudo buscou-se encontrar como o desempenho e atividade cortical durante uma tarefa de MT na coordenada vertical e horizontal pode-se relacionar e diferir diante da presença de polimorfismos relacionados à via dopaminérgica. Verificou que as frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos *DRD2/ANKK1*-Taq1A, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met, corresponderam ao esperado, estando essas semelhantes a trabalhos realizados no Brasil e em outros países. Em relação ao desempenho na tarefa de MT nas análises comportamentais pela *two-way mixed factorial* ANOVA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os agrupamentos dos polimorfismos e o erro ao recrutar a posição do alvo durante a tarefa “miro ao alvo”. Entretanto, destaca-se o resultado da regressão logística binária com base nos agrupamentos de frequência do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR em associação às variáveis espaciais, indicando associação significativa para o Eixo X (plano horizontal) na tarefa. Quanto as análises eletroencefalográficas os testes da *three-way mixed factorial* ANOVA mostraram que os grupos homozigotos e heterozigotos dos indivíduos 9R/9R e 10R/9R do *SLC6A3* 3'-UTR e 5R/5R e 6R/5R do *SLC6A3* intron 8 VNTR, caracterizados pela instabilidade do DAT e maiores níveis de DA no córtex, apresentaram maior potência das bandas alfa e teta no CPFA, CPFDL e CPFM. Já o grupo homozigoto GG do *COMT*Val158Met, caracterizado por níveis estáveis da enzima COMT e de DA no córtex, apresentou maior potência das bandas alfa e teta no CPFVLd; e o grupo homozigoto GA *COMT*Val158Met, caracterizado por níveis instáveis da enzima COMT e de DA no córtex, apresentou maior potência das bandas alfa e teta no CPFVLe.

Sobre as frequências genótípicas encontradas, como mencionado anteriormente, foram semelhantes às encontradas em estudos também realizados no Brasil. Para *DRD2/ANKK1*-Taq1A o genótipo A2A2 (estabilidade na densidade de receptores do tipo D₂ e ligação da DA nas fendas sinápticas), foi o mais prevalente (47%), assim como encontrado por Vasconcelos et al. (2015). Para o *SLC6A3* 3'-UTR VNTR o genótipo 10R10R (estabilidade do transporte e recaptação da dopamina nas fendas sinápticas) no presente estudo foi o mais prevalente (54%) e para *SLC6A3* intron 8 VNTR o genótipo 6R6R (transporte e recaptação deficientes de dopamina nas fendas sinápticas) foi o mais prevalente (53,7%), o achado dessa frequência assemelha-se também a Alcântara (2017), onde 57% dos controles foram 10R10R e 46,7% 6R6R. Para *COMT*Val158Met o genótipo GA (degradação enzimática da DA deficiente nas fendas sinápticas) foi o mais

prevalente (44%), assim como observado por Cordeiro (2007), onde 47,4% dos controles do sexo masculino foram GA.

Em escala mundial, estudos com caucasianos encontraram resultados genotípicos semelhantes ao presente trabalho. Quanto ao *DRD2/ANKK1*-Taq1A, em um estudo com a população da França, 55% dos controles eram A2A2 (DUBERDRET et al., 2010). Quanto ao *SLC6A3*, Brüggemann et al. (2007) em um estudo com a população da Alemanha encontraram uma frequência de 75% para o alelo 10R de *SLC6A3* 3'-UTR VNTR e 80% para o alelo 6R de *SLC6A3* intron 8 VNTR. Quanto ao *COMT*, em um estudo com a população da Espanha, 48% dos controles eram GA (HOENICKA et al., 2010). Esses estudos realizados com caucasianos podem ressaltar resultados semelhantes aos encontrados no presente trabalho, tendo em vista a miscigenação da população brasileira, como encontrada no trabalho de ancestralidade feito por Lopes et al. (2013), onde foi visto que a constituição genética do Estado do Piauí apresentou uma expressiva contribuição europeia (60%), seguida de africana (21,5%) e, em menor proporção, ameríndia (18,5%). Observa-se também resultados semelhantes em outros estudos de ancestralidade realizados em Estados da região Nordeste (PENA et al., 2011; SILVA et al. 2002).

Quanto as variáveis comportamentais, a associação dos agrupamentos dos polimorfismos e o erro durante a tarefa de MT não apresentou diferença estatisticamente significativa. A divergência desses resultados pode ser atribuída à natureza da tarefa realizada frente a associação proposta aos grupos genotípicos. Cross-Villasana et al. (2018), por exemplo, usaram uma tarefa visuoespacial de resposta imediata. Onde em um jogo com estímulos visuoespaciais, verificou-se que o aumento na atividade das bandas alfa e teta tinham uma correlação negativa ao desempenho dos participantes. Söderqvist et al., (2014) encontraram resultados significativos entre polimorfismos no gene *DRD2/ANKK1*, porém utilizou treinamento em tarefa visuoespacial e avaliou o aprendizado em 251 estudantes de até 15 anos de idade. Como qualquer outra tarefa, as visuoespaciais também sofrem influência do efeito da aprendizagem. Isso ficou evidente ao avaliar participantes submetidos à tarefa envolvendo sequência visuoespacial repetidas vezes, onde o tempo de reação dos participantes tona-se mais rápido após a exposição repetida (LUM et al., 2018). O efeito da tarefa sequenciada sobre a melhora da resposta dos participantes tem relação com a carga de MT recrutada para a realização da tarefa. Isso significa que a MT tem efeito sobre a performance dos indivíduos em tarefas

visuoespaciais (VOSSEN et al., 2015), além de influenciar na coordenação e controle da atenção seletiva (BRADY & ALVAREZ, 2015).

É válido salientar a importância da natureza da tarefa utilizada para associação da variável comportamental às contribuições genéticas. Karlsgodt et al. (2010) utilizaram análises de ligação gênica sequenciais no genoma de 467 participantes para elucidar se o desempenho da MT é influenciado por fatores genéticos comuns (por exemplo, herdabilidade e evidências de pleiotropismo). Diversos testes de MT foram realizados, entre eles, testes para analisar o aspecto de armazenamento de múltiplos itens na MT para sua posterior utilização, avaliar a MT espacial quando um alvo aparece em torno de 3 a 5 círculos amarelos posicionados de forma aleatória em torno de uma fixação central e a capacidade de manter diversos itens na memória para posteriormente evocá-los. Desses, apenas o desempenho em uma tarefa de resposta espacial retardada compartilhava fatores genéticos. Esse resultado difere dos nossos, pois a tarefa utilizada no presente estudo exibiu um único estímulo de cada vez, e ao fim da apresentação de cada um desses estímulos, era cobrado que o indivíduo recordasse a posição deles de forma imediata.

Ainda nos achados das variáveis comportamentais, a regressão realizada com base nos agrupamentos de frequência do polimorfismo *SLC6A3* intron 8 VNTR na população em estudo: agrupamento 5R/5R (estabilidade do transporte e recaptação da DA nas fendas sinápticas) vs 5R/6R + 6R/6R (transporte e recaptação deficientes da DA nas fendas sinápticas) em associação as variáveis espaciais indicou associação estatisticamente significativa para os Eixos X na tarefa de MT ($p \leq 0,05$). A MT foi analisada por meio de memória em plano espacial, ou seja, relacionada às coordenadas eixo X (horizontal) e eixo Y (vertical) no monitor durante a tarefa de “mira ao alvo”. Esse resultado mostra somente efeito principal para eixo X, evidenciando que a coordenada horizontal aumenta a imprecisão na tarefa espacial, uma vez que diminui o sincronismo para demanda atencional na tarefa. Entretanto, não podemos especificar qual genótipo está causando esse resultado.

Neiman et al. (2014), utilizou uma tarefa de organização espacial de locais de tiro para estudar como os jogadores adaptam sua estratégia de ataque em tempo real de acordo com recentes eventos no jogo. Eles observaram que havia ocorrência de maior efeito residual para o erro no eixo X devido ao efeito da direção do objeto. Ikkai et al. (2016) também encontraram maior seletividade nos eixos horizontais, quando indivíduos realizaram uma tarefa de discriminação visual, para os participantes preverem a localização do alvo. No presente trabalho, o aumento do erro para X pode sugerir uma

maior demanda cognitiva da MT para recrutar informação necessária para determinar a marcação de sincronização entre o alvo e a seta. Então, para o eixo X, o indivíduo pode “solicitar” mais informação cognitiva e por isso ter um menor desempenho à medida que a tarefa segue. Dessa forma, dependendo do plano espacial, podem ocorrer modulações na demanda cognitiva e, que consequentemente, podem prejudicar o desempenho por conta do gasto energético no recrutamento de informações em referência ao eixo X. Esse resultado é diferente de “eficiência neural”, onde há um menor esforço cognitivo para a execução de uma tarefa por conta da familiaridade do indivíduo com a atividade proposta ou por conta de um exercício repetitivo (KNUTSON et al., 2007).

Hinterecker et al. (2019) elucidaram como o plano vertical é processado em estudo de memória espacial. Em três experimentos, os autores examinaram qual quadro de referência é usado para organizar a memória para localizações verticais: aquela baseada no corpo vertical, a sala visual na vertical ou a direção da gravidade. Em todos os experimentos, os participantes fizeram julgamentos mais rápidos ou mais precisos quando, em relação ao corpo, a sala estava orientada da mesma forma durante o aprendizado. Isto sugere que os participantes empregaram um referencial egocêntrico baseado no corpo para representar localizações verticais de objetos, onde a memória do espaço vertical parece estar sintonizada para funcionar melhor na orientação do corpo vertical padrão. Portanto, corroborando com nossos resultados, que evidenciam que a coordenada horizontal aumenta a imprecisão na tarefa espacial, uma vez que diminui o sincronismo para demanda atencional na tarefa.

Quanto às análises comportamentais nos demais polimorfismos estudados não houve interação entre as contribuições genéticas e o desempenho na tarefa. Entretanto, em divergência com o presente estudo, Marinho et al. (2019) observaram significância na variável comportamental para haplótipos de 3'-UTR VNTR e intron 8 VNTR no gene *SLC6A3* combinados em uma tarefa de estimação temporal. Porém, diferente do presente estudo, os grupos haplotípicos foram organizados entre si de acordo com o nível de regulação do DAT: agrupamento 10R/10R e 6R/6R; agrupamento 10R/10R e 6R/5R ou 5R/5R; agrupamento 10R/9R ou 9R/9R e 6R/6R; agrupamento 10R/9R ou 9R/9R e agrupamento 6R/5R ou 5R/5R.

Tendo em vista que diferentes VNTRs representam uma grande mudança física e química para um trecho de sequência de DNA, essas mudanças podem alterar a interação do DNA a fatores de transcrição, ou seja inibindo a transcrição de proteínas (LESCH et al., 1994; CONTENTE et al., 2002), podem afetar a eficiência do processamento de

mRNA (HUI, REITHER & BINDEREIF, 2003) ou podem variar o espaçamento entre regiões funcionais do DNA (GUINDALINI et al., 2006). Levando em consideração que o mecanismo envolvido nas variações no gene *SLC6A3* ainda são pouco elucidadas (ZILLES et al., 2012), outras regiões do gene têm sido avaliadas em conjunto com o intuito de identificar como as combinações alélicas podem interferir no desempenho de tarefas cognitivas (ALCANTARA, 2017; FRANKE et al., 2010). Assim, a associação do alelo 9R com maior densidade de sítio de ligação DAT pode resultar em várias vias possíveis: interação da 3'-UTR com proteínas reguladoras ou microRNAs (ŠERÝ et al., 2014), desvio de mRNA para diferentes compartimentos no neurônio, regulação da estabilidade de mRNA (VANNESS et al., 2005), aumento da eficiência translacional, ou mesmo interação remota com elementos reguladores de outros genes que podem afetar a expressão de *SLC6A3* (ROMMELSE et al., 2008). Alguns estudos sugerem que combinações de haplótipos específicos formados por 3'-UTR VNTR de *SLC6A3* e o intron 8 VNTR estão associados a diferenças nos níveis de codificação de DAT, que levam a diferenças nos níveis de reciclagem de DA no terminal sináptico (FARAONE et al., 2014; ŠERÝ et al., 2015). Rommelse et al. (2008) estudaram 8 diferentes haplótipos em 3'-UTR VNTR e intron 8 VNTR ao risco para o TDAH. Porém, nenhum desses polimorfismos sozinhos apresentou resultados significativos. Contudo, ao combinar o haplótipo 10R e 6R foi encontrado risco de 52,5% para o TDAH, sendo essa também a combinação haplotípica mais frequente (72,7%) em uma amostra de 545 crianças e adolescentes de 5 a 19 anos. Assim, as combinações alélicas formadas pelo intron 8 VNTR e 3-UTR VNTR são de interesse para estudo adicional (MARINHO et al., 2019).

O mesmo acontece com *DRD2* e *COMT*. Reuter et al. (2006) investigaram em uma amostra de 295 indivíduos saudáveis como os polimorfismos *DRD2/ANKK1*-Taq1A e *COMT* Val158Met estavam relacionados com a teoria da personalidade de Gray, que em suma é uma teoria onde a personalidade sofreria influências de estruturas dopaminérgicas no sistema límbico, já que esse sistema está associado à sincronia da banda teta em regiões relacionadas a performance durante a memória espacial (SIGURDSSON et al., 2010). Seus achados revelaram que há uma interação gênica (epistasia) significativa entre o *DRD2* e o *COMT* para uma escala relacionada à emoção positiva, pois escores elevados para a escala foram observados quando a atividade da enzima e a densidade do receptor D2 estavam em desequilíbrio, ou seja, em indivíduos portadores Met158Met/A2A2 (baixa atividade enzimática/alta densidade de receptores)

ou Val-/A1- (alta atividade enzimática/baixa densidade de receptores) (REUTER et al. 2006).

Berryhill et al. (2013), estudando também os polimorfismos *DRD2/ANKK1-Taq1A* e *COMT Val158Met* com o desempenho em tarefa de MT em uma amostra de 134 indivíduos do sexo masculino, mostraram que somente indivíduos polimórficos para *COMT* foram significativos, o que demonstra que há uma relação do desempenho da MT com a atividade da enzima e uma maior densidade de receptores de D2 no estriado. A partir desses achados, verifica-se que combinações haplotípicas entre os genes do sistema dopaminérgico caracterizam melhor um efeito no genótipo do que quando analisados isoladamente (FRANKE et al., 2010; ALCANTARA, 2017). Talvez por isso, como neste estudo não foram feitas as análises haplotípicas entre genes, não foram encontrados resultados significativos tanto na análise comportamental, quanto nas análises eletrofisiológicas da potência absoluta das bandas alfa e teta em relação ao polimorfismo *DRD2/ANKK1-Taq1A* neste trabalho. É sabido a importância do *DRD2* no desempenho em tarefa de MT espacial (MARINHO, 2016; ELLIS et al., 2005). Entretanto, uma tarefa cognitiva complexa, como a MT, envolve redes de regiões cerebrais e diferentes genes em interação (PERSSON & STENFORS, 2018; NEMODA et al., 2011).

Quanto aos resultados eletrofisiológicos no CPFA, os grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *SLC6A3 3'-UTR VNTR* (9R/9R), homozigotos e heterozigotos para o intron 8 VNTR (5R/5R e 6R/5R) e os heterozigotos para *COMT Val158Met* (AG), foi visto que todos apresentaram maior potência absoluta das bandas alfa e teta. Tais achados já eram esperados visto que o CPFA está associado à capacidade de executar tarefas relacionadas a um objetivo, mantendo informações secundárias na MT (CHAHINE et al., 2015), assim como no processamento estratégico, na atenção sustentada e organização de busca (MOSCOVITCH, 1992; TULVING, 1983; SHALLICE, 1988).

O mesmo acontece no achado em CPFM e CPFVL, onde os grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos e heterozigotos para *SLC6A3 3'-UTR VNTR* (9R/9R e 10R/9R) e homozigotos para *COMT Val158Met* (AA) apresentaram maior potência absoluta das bandas alfa e teta, ou seja, o alelo 9R se relaciona com instabilidade do DAT e menor reabsorção de DA, quando comparado ao 10R (FARAONE et al., 2014; BOLAN et al., 2007) e os indivíduos homozigotos para *COMT Val158Met* (AA), apresentam menor atividade enzimática e maiores concentrações de DA nas fendas sinápticas, quando comparados ao *COMT Val158Met* (GG) (TUNBRIDGE et al., 2006; EGAN et al., 2001).

Sabe-se que a região do CPFM está relacionada ao planejamento cognitivo e que a maior ativação dessa área está relacionada a indivíduos que não são habilidosos num comportamento cognitivo (HATFIELD et al., 2013). Ademais, o CPFVL está envolvido no processo de resposta inibitória, que consiste na interrupção proposital de uma resposta dominante ou constante (HAMPSHIRE et al., 2010) e reorientação da atenção, ou seja, em situações no qual o indivíduo perde o foco da atenção em uma tarefa e a reorienta novamente para a mesma (CORBETT, PATEL & SHULMAN, 2008; CORBETT & SHULMAN, 2002).

Tarefas visuoespaciais dinâmicas requerem atenção contínua do indivíduo para o correto monitoramento do espaço e consequentemente, capacidade de reagir adequadamente a essas informações (JANELLE & HATFIELD, 2008). Cross-Villasana et al. (2018), por exemplo, utilizando o EEG, observaram aumento da atividade das bandas teta e alfa nas áreas frontais e parietais em indivíduos durante um jogo de tênis em 3D, no qual o objetivo do participante era manter a bola em movimento diante de diversos estímulos visuoespaciais. Os prejuízos ocasionados pela implementação de estímulos adicionais durante uma tarefa visuoespacial, pode trazer consequências cognitivas. Acredita-se que isso afete o tempo e magnitude das repostas neurais relacionadas à atividade, prejudicando o desempenho nas tarefas motoras (DONOLATO et al., 2017). Um outro exemplo ocorre no trânsito, quando pistas adicionais são oferecidas aos motoristas, levando a um prejuízo na identificação espacial de pedestres e demais veículos. Isso significa que o aumento da carga cognitiva atrasa o tempo de resposta (LEE, LEE & BOYLE, 2009). Eventos surpresas também prejudicam a MT (WESSEL, 2016). Isso ocorre quando ao realizar uma tarefa visuoespacial, o indivíduo se depara com outras demandas simultâneas, como as verbais (BEAUCHENE et al., 2016). Isso significa que cargas cognitivas geradas por estímulos verbais enquanto se realiza uma tarefa visuoespacial, prejudica o desempenho dos indivíduos na tarefa (HELTON & RUSSELL, 2013).

Estudos relacionam *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met ao aumento no risco de transtornos cognitivos, como déficits de atenção e hiperatividade (FRANKE et al., 2010; CHEN et al., 2003). Outros estudos apontam que déficits na MT podem levar a prejuízos em processos inibitórios observados em indivíduos impulsivos (WHITNEY, JAMESON, & HINSON, 2004; VILLEMARETTE-PITTMAN, STANFORD, & GREVE, 2003). Assim, é possível que esses indivíduos se distraiam mais voltando sua atenção para algo exterior à tarefa, e o

ato de inibir essas distrações pode requerer maior atividade do CPFA, do CPFM e do CPFVL e elevação das potências das bandas alfa e teta. Apesar de a tarefa realizada no presente estudo não ser específica para avaliar o processo de resposta inibitória, ela demanda a inibição do estímulo após seu armazenamento e utilização, para que assim haja a repetição do processo em resposta a um outro estímulo subsequente (FUSTER, 2000). Somado a isso, à retenção de maiores cargas de memória requerem mais recursos de atenção e uma supressão mais forte para impedir a interferência de informações sensoriais irrelevantes, a fim de armazenar os itens necessários. Desse modo, a potência da banda alfa é mais forte em cargas de trabalho mais altas do que nas mais baixas (SCHACK et al., 2015; PALVA & PALVA, 2007; STIPACEK et al., 2003). O mesmo ocorre com a banda teta, onde sua atividade aumenta de acordo com a carga de memória (BOONSTRA et al., 2013).

Em relação a região do CPFVLd os grupos genotípicos dos indivíduos homozigotos para *COMT*Val158Met (GG), apresentaram maior potência absoluta das bandas alfa e teta. Em relação à área, esse fato é consistente com vários estudos que indicam que o hemisfério direito participa de forma mais eficaz em informações visuoespaciais, relacionando os padrões espaciais da tarefa em questão (LÓPEZ-GONGORA et al., 2015; KOENIGS et al., 2011; VESLAQUES et al., 2011; HAMIDI et al., 2008). Em relação a contribuição genética, foi relatado em outros estudos que, no desempenho comportamental de tarefas cognitivas semelhantes, os portadores de Val158 mostraram maior ativação neural em comparação com portadores de Met158 (TAN et al., 2007; CALDU et al., 2007; MCINTOSH et al., 2007). Assim, portadores de Met158 possuem atividade reduzida da enzima COMT e como consequência funcional, consequente elevação nos níveis de DA. Portanto, indivíduos GG (Val158Val) precisam recrutar mais recursos neurais para compensar à menor biodisponibilidade da DA, quando comparados a indivíduos Val158.

Nas tarefas de processamento de emoção, percepção de dor e antecipação de recompensa, observou-se que os portadores de Met158 envolvem atividades neurais maiores ou mais amplas (MOBASCHER et al., 2010; KEMPTON et al., 2009; SCHMACK et al., 2008; YACUBIAN et al., 2007). Deste modo, pode-se entender que no CPFVLe, os grupos genotípicos dos indivíduos heterozigotos para *COMT*Val158Met (GA) apresentaram maior potência absoluta das bandas alfa e teta. De acordo com Koenigs et al. (2011) a área frontal esquerda está relacionada a representações verbais da

MT. Associado a isso, Prata et al. (2009) associaram o alelo Met158 com maior ativação cortical em um estudo de fluência verbal. Quanto ao eixo, os achados no CPFVLe corroboram com o que foi encontrado na análise comportamental, onde o indivíduo requer mais esforço ao realizar tarefas de memória espacial para o eixo horizontal. Os indivíduos homozigotos para *COMT*Val158Met (AA) apresentam menor atividade enzimática e maiores concentrações de DA nas fendas sinápticas. Como os alelos são codominantes, heterozigotos (GA) apresentam concentrações intermediárias (TUNBRIDGE et al., 2006; EGAN et al., 2001). Era de se esperar que indivíduos *COMT*Val158Met (GG) apresentassem maior potência absoluta das bandas alfa e teta, entretanto, considerando o efeito da codominância e uma maior quantidade de indivíduos heterozigotos no presente trabalho, pode-se sugerir que essa frequência tenha afetado o resultado exposto. Assim, entende-se que o mesmo ocorre no CPFDL, onde os grupos genotípicos dos indivíduos heterozigotos para *COMT*Val158Met (GA) apresentaram maior potência absoluta da banda alfa.

Pelo exposto, embora não tenha sido encontrada associação da tarefa de MT ao nível de sub segundos, para que a neurofisiologia associada a memória visuoespacial pudesse ser mais detalhada, o presente estudo pode mostrar que diferentes grupos genotípicos para os polimorfismos estudados apresentaram variações na potência absoluta da banda teta em diferentes regiões corticais, o que demonstra que a capacidade cognitiva, sob uma determinada tarefa de memória de trabalho visuoespacial, pode estar relacionada com a genética do indivíduo.

7. CONCLUSÃO

Por apresentarem importantes papeis na via dopaminérgica, os polimorfismos *DRD2/ANKK1-Taq1A*, *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met contribuem de diversas formas nas redes neurais e, assim, em fenótipos cognitivos associados. Ainda que na ausência de resultados significativos para *DRD2/ANKK1-Taq1A*, não implica em menor envolvimento do gene nos recursos corticais ou no desempenho em tarefa de MT, mas em uma adequação do tipo de tarefa para posteriores estudos com associações genéticas diferenciais. Quanto ao *SLC6A3*, os grupos genotípicos dos indivíduos caracterizados pela instabilidade do DAT e níveis elevados da DA no córtex (9R9R e 10R9R de *SLC6A3* 3'-UTR; 5R5R e 6R5R de *SLC6A3* intron 8 VNTR) obtiveram as potências das bandas alfa e teta mais elevadas nas áreas do CPFA, CPFDL e CPFM. O contrário ocorreu na área CPFVL onde os indivíduos caracterizados pela estabilidade da enzima COMT e níveis estáveis de DA no córtex (GG de *COMT* Val158Met) obtiveram as potências das bandas alfa e teta mais elevadas. Desse modo, vale ressaltar que somente DAT transporta dopamina, no entanto não só COMT degrada a DA no terminal sináptico, mas outras enzimas também, como o MAOA. Portanto, a compensação na degradação da DA pode ter influenciado nos resultados encontrados.

Tendo em vista que a MT é um componente com grande complexidade envolvida em redes de regiões cerebrais e interações com diversos genes, compreender como a MT pode ser modulada geneticamente, por meio do sistema dopaminérgico, oferece subsídios para entender de que forma esse neurotransmissor afeta processos cognitivos complexos e seu envolvimento no comportamento cortical. Desse modo, a análise de outros genes e suas interações, assim como outros neurotransmissores, oferece potencial para futuros estudos. Por fim, com os resultados encontrados no presente trabalho, podemos observar como a predição pelo eixo pode sofrer mudanças de acordo com o genótipo e que *SLC6A3* 3'-UTR VNTR, *SLC6A3* intron 8 VNTR e *COMT* Val158Met podem modular o comportamento cortical durante tarefa visuoespacial na MT.

8. REFERÊNCIAS

ALCANTARA, J. A. **O estudo de polimorfismos da via dopaminérgica na epilepsia do lobo temporal causada por esclerose hipocampal**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

AVALASH, M.; et al. Dopaminergic modulation of hemodynamic signal variability and the functional connectome during cognitive performance. **NeuroImage**, 2018.

ALTAMURA, M. et al. The impact of Val108/158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase on brain oscillations during working memory. **Neuroscience Letters**, 2016.

AGUILERA, M; et. al. Putative Role of the COMT Gene Polymorphism (Val158Met) on Verbal Working Memory Functioning in a Healthy Population. **American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)**, 2008.

AZEREDO L. A. et al. Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: findings from a sample of adults. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, 2014.

BADDELEY, A.; HITCH, G. Working memory. The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. **Academic Press: New York**, p. 47-89, 1974.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory. **Trends in Cognitive Sciences**, v.4, n.11, p. 417–423, 2000.

BADDELEY, A.; ALAN, D. Working memory, Thought, and Action. **Oxford: Oxford University Press**, 2007.

BAYS, B. C.; VISSCHER K. M.; LE DANTEC C. C.; SEITZ A. R. Alpha-band EEG activity in perceptual learning. **Journal of Vision**, v. 15 n. 10, 2015.

BAHRAMISHARIF, A. et al. Lateralized responses during covert attention are modulated by target eccentricity. **Neurosci Lett**, 2011.

BEAUCHENE, C. et al., The effect of binaural beats on visuospatial working memory and cortical connectivity. **PloS one**, v. 11, n. 11, 2016.

BELLANDER, M.; et. al. Lower base line performance but greater plasticity of working memory for carriers of the val allele of the COMT Val158Met polymorphism. **Neuropsychology**. n. 29, 2015.

BERTOLINO, A. et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. **Psychiatry Research: Neuroimaging** n. 147 p. 221–226, 2006.

BERTOLINO A. et al. Genetically Determined Measures of Striatal D2 Signaling Predict Prefrontal Activity during Working Memory Performance. **Plos one**, 2010.

BERRYHILL M. E. et al COMT and ANKK1-Taq-Ia Genetic Polymorphisms Influence Visual Working Memory. **Plos One**, 2013.

BIEDERMAN, J. et al. Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 8, 2008.

BLASI, G. et al. Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 20, p. 5038-5045, 2005.

BOLAN, E. A. et al. D2 receptors regulate dopamine transporter function via an extracellular signal-regulated kinases 1 and 2-dependent and phosphoinositide 3 kinase-independent mechanism **Mol Pharmacol** n. 71, p. 1222-1232, 2007.

BOONSTRA, T. W. et al. Effects of mnemonic load on cortical activity during visual working memory: Linking ongoing brain activity with evoked responses. **International Journal of Psychophysiology**. v. 89, n. 3, p. 409-418, 2013.

BOUCHARD T. J.; MCGUE M. Familial studies of intelligence: a review. **Science**, 1981.

BRADY, T. F., & ALVAREZ, G. No evidence for a fixed object limit in working memory: Spatial ensemble representations inflate estimates of working memory capacity for complex objects. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, 2015.

BRADY A. M. & O'DONNELL P. Dopaminergic Modulation of Prefrontal Cortical Input to Nucleus Accumbens Neurons *In Vivo*. **Journal of Neuroscience**, 2004.

BROADWAY, J.M.; ENGLE, R.W. Lapsed attention to elapsed time? Individual differences in working memory capacity and temporal reproduction. **Acta Psychologica**. v. 137, n. 1, p. 115-126, 2011.

BROWN J. H. & MAKMAN M. H. Stimulation by dopamine of adenylate cyclase in retinal homogenates and of adenosine-3':5'-cyclic monophosphate formation in intact retina. **Proc Nat Acad Sci**. 1972.

BRUGGEMANN, J. M. et al. Mismatch negativity (MMN) and sensory auditory processing in children aged 9–12 years presenting with putative antecedents of schizophrenia. **International Journal of Psychophysiology**, v. 89, n. 3, p. 374-380, 2013.

BUZSÁKI, G.; MOSER, E. I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. **Nature Neuroscience**, v.16, p.130, 2013.

BÜHNER, M.; KRÖNER, S.; ZIEGLER, M. Working memory, visual spatial intelligence and their relationship to problem solving. **Intelligence**, v.36, n.6, 2008.

BRUGGEMANN, D. et al. No association between a common haplotype of the 6 and 10-repeat alleles in intron 8 and the 3'UTR of the DAT1 gene and adult attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatr Genet**, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGH Editora, 2012.

CAMPBELL, N. G. et al. Structural, functional, and behavioral insights of dopamine dysfunction revealed by a deletion in SLC6A3. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 9, p. 3853-3862, 2019.

CARR, D. B. & SESACK, S. R. Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. **J. Comp. Neurol.**, 1996.

CARROLL, J. B. Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor-Analytic Studies. **Cambridge University Press**, 1993.

CASTELLANOS F. X. et al. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. **Nat Rev Neurosci**. 2002.

CHEN, J. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. **Am. J. Hum. Genet.** n. 75, 2004.

CALDÚ, X. et al. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. **Neuroimage**, v. 37, n. 4, p. 1437-1444, 2007.

CAMPS M, et al. Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D2 sites. **Neuroscience**, 1989.

CAHOY, J. D. et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 264-278, 2008.

CHAHINE, G. et al. O. On the role of the anterior prefrontal cortex in cognitive 'branching': An fMRI study. **Neuropsychologia**. v.77, p.421-9, 2015.

CORBETT M.; PATEL G. & SHULMAN G. L. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. **Neuron**. 2008.

CORBETT M. & SHULMAN G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention 2002.

COMINGS, D. E. et al. The dopamine D2 receptor *locus* as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. **The Journal of the American Medical Association**, 1991.

CONTENTE, Ana et al. A polymorphic microsatellite that mediates induction of PIG3 by p53. **Nature genetics**, v. 30, n. 3, p. 315, 2002.

COOLS, R. Role of Dopamine in the Motivational and Cognitive Control of Behavior. **The Neuroscientist**, 2008.

COOLS, R. & D'ESPOSITO, M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. **Biol. Psychiatr**, 2011.

COOLS, Roshan & ROBBINS, Trevor W. Chemistry of the adaptive mind. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 362, n. 1825, p. 2871-2888, 2004.

CORBIN, J.; MCELROY, T. & BLACK, C. Memory reflected in our decisions: Higher working memory capacity predicts greater bias in risky choice. **Judgment and Decision Making**, v. 5 n. 2, 2010.

CORDEIRO, Q. J. **Estudo de associação entre genes do sistema dopaminérgico e esquizofrenia**. 2007. Dissertação (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CROSS-VILLASANA, F. et al. Central theta amplitude as a negative correlate of performance proficiency in a dynamic visuospatial task. **Biological psychology**, v. 132, p. 37-44, 2018.

DASILVA, A. F. et al., State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. **Front. Neuroanat**. 2015.

DAUVILLIERS, Y.; TAFTI, M.; LANDOLT, H. P. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. **Sleep medicine reviews**, v. 22, p. 47-53, 2015.

DELLA SALA, S.; LOGIE, R. H. Neuropsychological impairments of visual and spatial working memory. **The Handbook of Memory Disorders**, Chichester: John Wiley & Sons, 2002.

DEUTSCH, A. & ROTH, R. H. Neurotransmitters. **Fundamental Neuroscience Academic Press**, p. 193–234. 1999.

DEVLIN B. et al. The heritability of IQ. **Nature**, 1997.

DEYOUNG, C. G. et al. Variation in the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism associated with conduct disorder and ADHD symptoms among adolescent male delinquents. **Psychiatric genetics**, v. 20, 2010.

DIAMOND, A. Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.** 351, p. 1483–1493, 1996.

DIAMOND, A. et al. An effect of inhibitory load in children while keeping working memory load constant. **Frontiers in psychology**, v. 5, p. 213, 2014.

DICKINSON, D.; ANDELVEVAG, B. Genes, cognition and brain through a COMT lens. **Neuroscience**. n. 164, 2009.

DONOLATO, E. et al., Differences in Verbal and Visuospatial Forward and Backward Order Recall: A Review of the Literature. **Frontiers in psychology**, v. 8, p. 663, 2017.

DOUCETTE-STAMM, L. A. et al., Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). **Genet Epidemiol**, 1995.

DOWNING, P. Interactions between visual working memory and selective attention. **Psychological Science**, 2000.

DUBERDRET C. et al., A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the *ANKK1* and *DRD2* genes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 2010.

EGAN M. F. et al., Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2001.

EL-HAGE, W. et al., Genetic modulation of neural response during working memory in healthy individuals: interaction of glucocorticoid receptor and dopaminergic genes. **Molecular Psychiatry** p. 1-9, 2011.

ELLIS, K. A. et al., Combined D 1/D 2 receptor stimulation under conditions of dopamine depletion impairs spatial working memory performance in humans. **Psychopharmacology**, v. 181, n. 4, p. 771-780, 2005.

ETTINGER, U.; MERTEN, N.; KAMBEITZ, J. Meta-analysis of the association of the SLC6A3 3'-UTR VNTR with cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 60, p. 72-81, 2016.

FARAONE S. V. et al., Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. **Mol Psychiatry**. 19: 880–9, 2014.

FEHÉR, A. et al. Association between the 9 repeat allele of the dopamine transporter 40bp variable tandem repeat polymorphism and Alzheimer's disease. **Psychiatry Research**., 2014.

FOO, P. et al. Do humans integrate routes into a cognitive map? Map- vs. landmark-based navigation of novel shortcuts. **Journal of Experimental Psychology: Human Memory and Learning**, 2005.

FLINT J. The genetic basis of cognition. **Brain**, 1999.

FOSTER, J. J. et al. Alpha-band Activity Revels Spontaneous Representations of Spatial Position in Visual Working Memory. **Elsevier Ltd.**, 2017.

FRANKE, B. et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. **Neuropsychopharmacology**. 2010.

FUSTER, J. M. Chemical Neurotransmission. **The prefrontal Cortex**, 2015.

GELERNTER, J. et al. Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase (TPH), dopamine transporter protein (SLC6A3), D3 dopamine receptor (DRD3), apolipoprotein E (APOE), m opioid receptor (OPRM1), and ciliary neurotrophic factor (CNTF)). **Genomics**, 1998.

GEVINS, A.; SMITH, M. E. Neurophysiological measures of working memory and individual differences in cognitive ability and cognitive style. **Cerebral cortex**, v.10, n.9, 2000.

GLICKSTEIN, S. B. et al. Mice lacking dopamine D2 and D3 receptors have spatial working memory deficits. **The Journal of Neuroscience**, 2002.

GONG P. et al. An Association Study on the Polymorphisms of Dopaminergic Genes with Working Memory in a Healthy Chinese Han Population. **Cellular and Molecular Neurobiology**, 2012.

GOULD, I. C. et al. Indexing the graded allocation of visuospatial attention using anticipatory alpha oscillations. **J Neurophysiol**, 2011.

GREEN, A. E. et al., Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. **Nature**, n. 9 v. 9 p. 710-720, 2008.

GREENWOOD, T. A.; KELSOE J. R. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene., 2003.

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and Linkage Analysis of Personality in Bipolar Disorder. **J Affect Disord.**, 2013.

GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 5a. Ed. Rio de Janeiro: Interamericana. 1976.

GLUSKIN, B. S.; MICKEY, B. J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. **Journal List Transl Psychiatry**, 2016.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Working memory dysfunction in schizophrenia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 1994.

GUINDALINI C. A et al. dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in Brazilian sample. **PNAS**. 2006.

- HABAK, C. et al. Dopamine transporter SLC6A3 genotype affects cortico-striatal activity of set-shifts in Parkinson's disease. **Brain**. 137(11):3025-35, 2014.
- HAIER, R. J. et al. Structural brain variation and general intelligence. **Neuroimage**, 2004.
- HAMIDI, M., TONONI, G., & POSTLE, B. R. Evaluating frontal and parietal contributions to spatial working memory with repetitive transcranial magnetic stimulation. **Brain Research**, 2008.
- HAMPSHIRE A. et al. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. **NeuroImage**. 2010.
- HARRIS, M. A.; WOLBERS, T. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. **Neurobiology of Aging**, 2014.
- HATFIELD, B. D. et al. The influence of social evaluation on cerebral cortical activity and motor performance: a study of “real-life” competition. **Int J Psychophysiol**. 2013.
- HEINZ, A. J.; JOHNSON, J. S. Load-dependent Increases in Delay-period Alpha-band Power Track the Gating of Task-irrelevant Inputs to Working Memory. **Frontiers in Human Neurosciences**, 2017.
- HELTON W. S & RUSSELL P. N., Visuospatial and verbal working memory load: effects on visuospatial vigilance. **Exp Brain Res.**, 2013.
- HERNAUS, D.; CASALES SANTA; M. M., OFFERMANN, J.S., VAN AMELSVOORT, T. Noradrenaline transporter blockade increases fronto-parietal functional connectivity relevant for working memory. **Eur. Neuropsychopharmacol**, 2017.
- HILL, M et al. Functional analysis of intron 8 and 3' UTR variable number of tandem repeats of SLC6A3: differential activity of intron 8 variants. **Pharmacogenomics J**, v. 10, n. 5, 2009.
- HINTERECKER, T. et al. Spatial memory for vertical locations. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition**, 2019.
- HOENICKA, J. et al. Gender-specific COMT Val158Met polymorphism association in Spanish schizophrenic patients. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, 2010.
- HOLZ, E. M. et al. Theta–gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. **NeuroImage**, v.52, n.1, 2010.
- HOMAN, R.W., HERMAN, J., PURDY, P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. 1987.
- HUI, J., REITHER, G. & BINDEREIF, A. Novel functional role of CA repeats and hnRNP L in RNA stability. **RNA**, 2003.

IERÝ, O. et al. A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. **Behavioral and Brain Functions**, 2015.

IKKAI, A.; CURTIS, C. E. Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. **Neuropsychologia**, v.49, n.6, 2011.

IKKAI, A. et al. Lateralization in Alpha-Band Oscillations Predicts the Locus and Spatial Distribution of Attention. **PLOS ONE**, 2016.

ISHIKAWA, T., & MONTELLO, D. R. Spatial knowledge acquisition from direct experience in the environment: Individual differences in the development of metric knowledge and the integration of separately learned places. **Cognitive Psychology**, 2006.

JABER, M. et al. Dopamine receptors and brain function. **Neuropharmacology**. 1996

JAKEL, R. J. et al. Neuronal cell death in Huntington's disease: a potential role for dopamine. **Trends Neurosci**. 2000.

JANELLE C. M. & HATFIELD B. D. Visual attention and brain processes that underlie expert performance: implications for sport and military psychology. **Military psychology**, 2008.

JASPAR, M. et al. Modulating effect of COMT Val158Met polymorphism on interference resolution during a working memory task. **Brain and Cognition** n. 95 p. 7–18, 2015.

JIANG, Y. et al. Organization of visual short-term memory. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition**, 2000.

JOOPER, R. et al. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. **Archives of General Psychiatry**, v. 59, n. 7, p. 662-663, 2002.

JONSSON E. G. et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. **Molecular psychiatry**, 1999.

JUNG, T. P. et al. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. **Psychophysiology**, v.37, n.02, pag. 163-178, 2000.

JUNG, R. E.; HAIER, R. J. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. **Behav Brain Sci**, 2007.

KAMINSKI, M. et al. Information Transfer During Auditory Working Memory Task. **Springer International Publishing Switzerland**, 2016.

KANDEL, E. et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014.

KANE, M. J. & ENGLE, R. W. The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. **Psychon Bull Rev**, 2002.

KARLSGODT K. H. et al. A multimodal Assessment of the Genetic Control over Working Memory. **J. Neurosci.**, 2010.

KARLSGODT K. H. et al. Genetic influence on the working memory circuitry: Behavior, structure, function and extensions to illness. **NIH**, 2013.

KEBABIAN, J. W. et al. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the 'dopamine receptor'. **Proc Nat Acad Sci**. 1972.

KHELASHVILI G, et al. Spontaneous inward opening of the dopamine transporter is triggered by PIP2-regulated dynamics of the N-terminus. **ACS Chem Neurosci**, 2015.

KELLENDONK, C. et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. **Neuron**, 2006.

KELLY, S. P. et al. Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distractor suppression during sustained visuospatial attention. **J Neurophysiol**, 2006.

KEMPTON, M. J. et al. The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 3, p. 371-381, 2009.

KLAUS K. et al. The effect of COMT Val158Met and DRD2 C957T polymorphisms on executive function and the impact of early life stress. **Brain and Behaviour**. 2017

KLIMESCH, W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. **Int. J. Psychophysiol**, 1996.

KNUTSON, B. et al. Neural predictors of purchases. **Neuron**, v. 53, n. 1, p. 147-156, 2007.

KOBAYASHI, T., SHIMADA, Y., FUJIWARA, K., IKEGUCHI, T. Reproducing infra-slow oscillations with dopaminergic modulation. **Sci. Rep.**, 2017.

KOENIGS, M. et al. Areas of left perisylvian cortex mediate auditory-verbal short-term memory. **Neuropsychologia**, 2011.

LAURENS, K. R. et al. Error-related processing dysfunction in children aged 9 to 12 years presenting putative antecedents of schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 238-245, 2010.

- LEE, F. J. et al. Dopamine Ntransporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D2 receptor. **EMBO J.** v. 26 p. 2127-2136, 2007.
- LEE, T. W. et al. The effects of catechol-O-methyl-transferase polymorphism Val158Met on functional connectivity in healthy young females: A resting EEG study. **Elsevier.** p. 21-31. 2011.
- LEE YC, LEE JD, BOYLE LN. The interaction of cognitive load and attention-directing cues in driving. *Hum Factors.* 2009
- LESCH, K. P. et al. Wolo-64. zin BL, Murphy DL, Riederer P. J. **Neural. Transm. Gen. Sect,** v. 95, p. 157, 1994.
- LOGIE, R. H. Visuo-spatial processing in working memory. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology,** v.38, n.2, p.229-47, 1986.
- LOPES T. R. Análise do Perfil Genético da População do Estado do Piauí por marcadores informativos de ancestralidade. 2013. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2013.
- LÓPEZ-GÓNGORA, M. et al. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. **BMC neurology,** 2015.
- LOGIE, R. H. The Functional Organization and Capacity Limits of Working Memory. **Current Directions in Psychological Science,** v.20, n.4, p.240-5, 2011.
- LUM, J. A. G. et al. Visuospatial sequence learning on the serial reaction time task modulates the P1 event-related potential. *Psychophysiology,* 2018.
- LUFT, C.; ANDRADE, A. A pesquisa com EEG aplicada à área de aprendizagem motora. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto,** v. 6, n. 1, p. 106-115, 2006.
- MACARE, C. et al. Preliminary findings on the heritability of the neural correlates of response inhibition. **Biological psychology,** v. 103, p. 19-23, 2014.
- MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Association between the Catechol O-Methyltransferase (COMT) Val158met Polymorphism and Different Dimensions of Impulsivity. **Plos One,** 2013.
- MAITRA, S. et al. Potential contribution of dopaminergic gene variants in ADHD core traits and co-morbidity: a study on eastern Indian probands. **Cell Mol Neurobiol.,** 2014.
- MAKSIMOV, M.; et al. Brain dopaminergic system related genetic variability interacts with target/mask timing in metacontrast masking. **Neuropsychologia,** 2015.

MARINHO, F. V. C. et al. The SLC6A3 3'-UTR VNTR and intron 8 VNTR polymorphisms association in the time estimation. **Brain Structure and Function**, v. 224, n. 1, p. 253-262, 2019.

MARINHO, F. V. C. **Análise Das Variações Drd2/Ankk1-Taql1a, Slc6a3 3'-Utr Vntr E Slc6a3 Intron 8 Vntr Associados À Tarefa De Estimativa Do Tempo E Comportamento Cortical**. 2016. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2016.

MCALLISTER, T. W. et al. Single Nucleotide Polymorphisms in ANKK1 and the Dopamine D2 Receptor Gene Affect Cognitive Outcome Shortly After Traumatic Brain Injury: A Replication and Extension Study., 2008.

MCINTOSH, A. M. et al. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. **Biological psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 1127-1134, 2007.

MENEGHETTI, C. et al. Mental representations derived from navigation: The role of visuo-spatial abilities and working memory. **Learning and Individual Differences**, 2016.

MILLER, G. A., GALANTER, E., PRIBRAM, K. H. **Plans and the Structure of Behavior**. 1960.

MISHRA, A.; SINGH, S.; SHUKLA, S. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: possible implication for Parkinson's disease. **Journal of experimental neuroscience**, 2018.

MOBASCHER, Arian et al. The val 158 met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 32, 2010.

MOSCOVITCH, M. A neuropsychological model of memory and consciousness. In: Squire LR and Butters, eds. **The neuropsychology of memory**. New York Guilford Press, 1992.

MUELLNER J.; GHARRAD I.; HABERT M.O. Dopaminergic denervation severity depends on COMT Val158Met polymorphism in Parkinsons disease. **Parkinsonism Relat Disord**. 2015.

NEMMI F. et al. Interaction between striatal volume and DAT1 polymorphism predicts working memory development during adolescence. **Developmental Cognitive Neuroscience**, 2018.

NEIMAN, T. et al. Spatial generalization in operant learning: lessons from professional basketball. **PLoS computational biology**, 2014.

- NEMODA, Z. et al. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. **Neurosci Biobehav Rev.**, 2011.
- NOLAN, K. et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: Differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. **American Journal of Psychiatry**, 2004
- OBERAUER, K. The focus of attention in working memory - from metaphors to mechanisms. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 7, 2013.
- OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97-113, 1971.
- OLSON, I. R.; MARSHUETZ, C. Remembering “what” brings along “where” in visual working memory. **Perception and Psychophysics**, v.67, n.2, p.185-94, 2005.
- O’SULLIVAN, S. S.; EVANS, A. H.; LEES, A. J. Dopamine dysregulation syndrome. **CNS drugs**, v. 23, n. 2, p. 157-170, 2009.
- PALVA, S.; PALVA J. M. New vistas for α -frequency band oscillations. **Trends in Neurosciences**, 2007.
- PAUS, T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. **Nat Rev Neurosci**. 2: 417–424, 2001.
- PENA, S. D. J. et al. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected, **Braz J Med Biol Res**. 2011.
- PERSSON, J. & STENFORS, C. Superior cognitive goal maintenance in carriers of genetic markers linked to reduced striatal D2 receptor density (C957T and DRD2/ANKK1-TaqIA). **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0201837, 2018.
- PFURTSCHELLER, G. Functional brain imaging based on ERD/ERS. **Vision Res.**, 2001.
- PRATA, D. P. et al. Epistasis between the DAT 3' UTR VNTR and the COMT Val158Met SNP on cortical function in healthy subjects and patients with schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 32, p. 13600-13605, 2009.
- RAGHAVACHARI, S. et al. Gating of human theta oscillations by a working memory task. **The Journal of neuroscience**, v.21, n.9, 2001.
- RANGEL-BARAJAS, C; CORONEL, I; FLORÁN, Benjamín. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. **Aging and Disease**, v. 6, n. 5, 2015.
- RAY, W. J.; COLE, H. W. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. **Science**, 1985.

REUTER, M. et al. The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. **Behavioural Brain Research**, v. 164, 2005.

REUTER, M. et al. Molecular genetics support Gray's personality theory: the interaction of COMT and DRD2 polymorphisms predicts the behavioral approach system. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 9, p. 155-166, 2006.

RIBEIRO, J. A. et al. Low-frequency rTMS in the superior parietal cortex affects the working memory in horizontal axis during the spatial task performance. **Neurological Sciences, Springer Nature**, 2018.

RICHTER A. et al. Behavioral and Neural Manifestations of Reward Memory in Carriers of Low-Expressing versus High-Expressing Genetic Variants of the Dopamine D2 Receptor. **Front. Psychol.** 2017

RIHS, T. A. et al. Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by alpha-band EEG synchronization. **Eur J Neurosci**, 2007.

RINK, Elke; WULLIMANN, Mario F. Connections of the ventral telencephalon and tyrosine hydroxylase distribution in the zebrafish brain (*Danio rerio*) lead to identification of an ascending dopaminergic system in a teleost. **Brain research bulletin**, v. 57, n. 3-4, p. 385-387, 2002.

ROCHA, K. M. **Baixa frequência de EMTR aplicada bilateralmente no córtex parietal superior não afeta a reprodução do tempo, mas aumenta a predominância da banda beta no córtex pré-frontal dorsolateral direito**, 2015. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2015.

ROMMELSE, N. J. et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 8, p. 1536-1546, 2008.

ROSENKRANZ J. A. & GRACE A. A. Modulation of Basolateral Amygdala Neuronal Firing and Afferent Drive by Dopamine Receptor Activation *In Vivo*, **Journal of Neuroscience**, 1999.

SAKURAI, H. et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: Analysis of the CATIE data. **Schizophrenia Bulletin**, 2012

SAUSENG, P. et al. Theta coupling in the human electroencephalogram during a working memory task. **Neuroscienceletters**, v.354, n.2, 2004.

SAUSENG, P. et al. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. **International journal of psychophysiology**, v.57, n.2, 2005.

SAUSENG, P. et al. Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. **NeuroImage**, v.40, n.1, p. 2008.

SAUSENG, P. et al. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v.34, n.7, 2010.

SCHACK, B. et al. Synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task, **Int. J. Psychophysiol.** 2015.

SCHMACK, K. et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. **Neuroimage**, v. 42, n. 4, p. 1631-1638, 2008.

SEDERBERG, P. B. et al. Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. **J Neurosci.** v. 23, p. 10809-10814, 2003.

SHALLICE, T. From neuropsychology to mental structure. **Cambridge: Cambridge University Press**, 1988.

SHELTON, A. L., & MCNAMARA, T. P. Systems of spatial reference in human memory. **Cognitive Psychology**, 2001.

SIEBNER, H. R. et al. Continuous Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A Suitable Tool for Imaging Regional Excitability of the Human Cortex. **NeuroImage**, 2001.

SIGURDSSON, T. et al. Impaired hippocampal–prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. **Nature**, v. 464, n. 7289, p. 763, 2010.

SILVA, W. A.; et al. Mitochondrial genome diversity of native americans supports a single early entry of founder populations into America. **Am J Hum Genet**, 2002

SILVANTO, J.; CATTANEO, Z. Transcranial magnetic stimulation reveals the content of visual short-term memory in the visual cortex. **Neuroimage**, v.50, 2010.

SIMON, J. R.; et al. Dopamine transporter genotype predicts implicit sequence learning. **Behav. Brain Res.**, 2011.

SÖDERQVIST, S. et al. Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 54-62, 2014.

STANDAERT, D. & GALANTER, J. M. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatologia da Farmacoterapia, **Rio de Janeiro: Nova Guanabara**, 2009.

STEIN, D. J. et al. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. **CNS spectrums**, v. 11, n. 10, 2006.

STIPACEK, A. et al. Sensitivity of human EEG alpha band desynchronization to different working memory components and increasing levels of memory load, **Neurosci. Lett.**, 2003.

SYSOEVA, O. V.; TONEVITSKY, A. G. & WACKERMANN, J. Genetic determinants of time perception mediated by the serotonergic system. **PLoS One**, v. 5, n. 9, p. e12650, 2010.

SÖDERQVIST, S.; MATSSON, H.; PEYRARD-JANVID, M.; KERE, J.; KLINGBERG, T. Polymorphisms in the Dopamine Receptor 2 Gene Region Influence Improvements during Working Memory Training in Children and Adolescents. **Journal of Cognitive Neuroscience** v. 26 n. 1 p. 54–62, 2013.

ŠERÝ, O. et al. Perspectives in genetic prediction of Alzheimer's disease. **Neuroendocrinol Lett**, 2014.

TAN, H. et al. Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 30, p. 12536-12541, 2007.

TAVARES, M. C. EEG e Potenciais Evocados – Uma introdução. **ResearchGate**, 2011.

TRANEL, D. et al. Development of the concept of “executive function” and its relationship to the frontal lobes. **Handbook of neuropsychology**. New York: Elsevier, 1994.

TSENG, P.; IU, K.-C.; JUAN, C.-H. The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory. **Scientific Reports**, v.8, n.1, 2018.

TODD, J. J.; MAROIS, R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. **Nature**, v.428, n.6984, 2004.

TONG, J.H. *et al.* An association between a dopamine transporter gene (SLC6A3) haplotype and ADHD symptom measures in nonclinical adults. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 2015.

THUT, G. et al. A. Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. **J Neurosci**, 2006.

TULVING, E. Elements of episodic memory. **Oxford: Clarendon Press**, 1983.

TUNBRIDGE E. M. et al. Catechol-omethyltransferase, cognition, and psychosis: Val(158)Met and beyond. **Biol Psychiatry**, 2006.

UCHIDA, H. et al. D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 2009.

UNSWORTH, N.; ENGLE, R.W. The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. **Psychol Rev**, 2007.

VAN GERVEN, M.; JENSEN, O. Attention modulations of posterior alpha as a control signal for two-dimensional brain-computer interfaces. **J Neurosci Meth**, 2009.

VANNESS, S. H. et al. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. **BMC genetics**, 2005.

VASCONCELOS A. C. et al. Association Study of the SLC6A3 VNTR (DAT) and DRD2/ANKK1 Taq1A Polymorphisms with Alcohol Dependence in a Population from Northeastern Brazil **Alcoholism: Clinical And Experimental Research**, 2015.

VELASQUES, B. et al. Sensorimotor integration and psychopathology: motor control abnormalities related to psychiatric disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 12, n. 8, p. 560-573, 2011.

VERGAUWE, E.; COWAN, N. A common short-term memory retrieval rate may describe many cognitive procedures. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 8, 2014.

VILLEMARETTE-PITTMAN N. R.; STANFORD M. S. & GREVE K. W. Language and executive function in self-reported impulsive aggression. **Personality and Individual Differences**. 2003.

VOLKOW, N. D. et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. **American Journal of Psychiatry**, 1998.

VOSEN, A. Y. et al. Effect of working memory load on electrophysiological markers of visuospatial orienting in a spatial cueing task simulating a traffic situation. **Psychophysiology**, 2015.

XI, Y, et al. The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory. **Scientific Reports**, v.8, n.1, 2018.

XU,Y.; CHUN, M. M. Dissociable neural mechanisms supporting visual short term memory for objects. **Nature**, v.440, n.7080, 2006.

YACUBIAN, J. et al. Gene–gene interaction associated with neural reward sensitivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 19, p. 8125-8130, 2007.

ZAEHLE, T. et al. Transcranial direct current stimulation of the pré-frontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. **BMC neuroscience**, v.12, 2011.

ZHAI, D. et al. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: A meta-analysis of sixteen years' studies. **Neuroscience Letters**, v. 564, 2014.

ZILLES, D. et al. Genetic polymorphisms of 5-HTT and DAT but no COMT differentially affect verbal and visuospatial working memory functioning. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.** 2011.

WAN, X.; WANG, R. F.; CROWELL, J. A. The effect of landmarks in human path integration. *Acta Psychologica*, 2012.

WAXHAM, M. Neurotransmitter receptor. **Fundamental Neuroscience Academic Press**, p. 235–267. 1999.

WESSEL, J. R. et al., Surprise disrupts cognition via a fronto-basal ganglia suppressive mechanism. **Nature communications**, v. 7, p. 11195, 2016.

WIENER, J. M.; MALLOT, H. A. Path complexity does not impair visual path integration. **Spatial Cognition & Computation: An Interdisciplinary Journal**, 2006.

WILLIAMS, G. V.; CASTNER, S. A. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 263-276, 2006.

WHITNEY, P.; JAMESON T. & HINSON J. M. Impulsiveness and executive control of working memory. **Personality and Individual Differences**. 2004.

WISE, R. A. Dopamine, learning and motivation. **Nature reviews**. 5(6):483-494, 2004.

WITTE, A. V. et al. Interaction of BDNF and COMT polymorphisms on paired-associative stimulation-induced cortical plasticity. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 13, p. 4553-4561, 2012.

WOLBERS, T.; HEGARTY, M. What determines our navigational abilities? Trends in **Cognitive Sciences**, 2010.

WONG, A. H. C.; VAN TOL, H. H. M. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 3, p. 269-306, 2003.

WORDEN, M. S.; FOXE, J. J.; WANG, N.; SIMPSON, G. V. Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex. **J Neurosci**, 2000.

ANEXO 1

INVENTÁRIO DE EDINBURGH

PERGUNTAS	E	D
PRIMEIRA PARTE		
Que mão você usa:		
1 - Para lançar?		
2 - Para escrever?		
3 - Para desenhar?		
4 - Para jogar tênis ou pingue-pongue?		
5 - Para usar a tesoura?		
6 - Para usar o barbeador ou passar batom?		
7 - Para se pentear?		
8 - Para escovar os dentes?		
9 - Para usar uma faca sem ser para comer (cortar um barbante, apontar um lápis)?		
10 - Para comer com uma colher?		
11 - Para martelar?		
12 - Para usar a chave de fenda?		
SEGUNDA PARTE		
13 - Com que mão você segura uma faca para comer, ao mesmo tempo que o garfo?		
14 - Se você tiver duas malas, com que mão segura a mais pesada?		

15 - Ao varrer, qual a mão que fica por cima, no cabo da vassoura?		
16 - E no cabo do ancinho (ciscador)?		
17 - Que mão você usa para desenroscar a tampa de um frasco?		
18 - Com que mão você segura o fósforo para acendê-lo?		
19 - Com que mão você distribui as cartas do baralho?		
20 - Com que mão você segura a linha para enfiar no buraco da agulha?		
TERCEIRA PARTE		
21 - Com qual pé você prefere chutar?		
22 - Que olho você usa quando precisa usar apenas um dos olhos?		
TOTAL		

Fonte: Adaptado de Oldfield (1971).

ANEXO 2



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
Laboratório de Mapeamento e Plasticidade Cerebral-LAMPLACE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado senhor (a),

Convidamos você a participar voluntariamente de nossa pesquisa, respondendo os questionários de avaliação psicológica, fazendo atividade de avaliação da percepção do tempo associada ao mapeamento cerebral por eletroencefalografia e disponibilizando uma amostra de material de origem biológica (sangue periférico) para a pesquisa “**Marcadores genéticos associados à percepção do tempo**”, realizada na Universidade Federal do Piauí (UFPI). Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Você será submetido a coleta sanguínea periférica para análise de marcadores genéticos associados a percepção do tempo, além de passar por uma entrevista (investigação).

Declaração de Idade: Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa intitulado “Marcadores genéticos associados à percepção do tempo”.

Objetivo: Eu entendo que a pesquisa tem como finalidade avaliar se o desempenho na percepção temporal tem relação com polimorfismos genéticos. Uma amostra de sangue minha será obtida por meio de punção venosa, de forma asséptica e executada por profissionais treinados, para que possa ser extraído DNA para avaliação de polimorfismos associados a dopamina e a serotonina. Também executarei atividades de percepção temporal em frente ao computador, enquanto minha atividade elétrica cortical será avaliada por intermédio de uma técnica não invasiva e indolor chamada eletroencefalografia. Também responderei questionários relacionados a escalas de variáveis psicológicas (ansiedade, depressão, memória, nível de atenção e hiperatividade).

Participação no estudo: Para participar deste estudo afirmo que tenho idade entre 18 e 32 anos, não fiz uso de produtos com cafeína há mais de 12 horas e não estou utilizando medicamentos controlados. Você não terá custo ao participar deste projeto, como também não receberá pagamento ou qualquer gratificação financeira. Caso você se sinta lesado(a), poderá pleitear, junto aos órgãos competentes, indenização, que será concedida por determinação legal, caso seja comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da sua participação neste projeto. Suas informações pessoais serão mantidas em sigilo, sendo sua identidade preservada.

Detalhamento da técnica: Entendo que a punção venosa é uma técnica que utiliza seringa para obter uma pequena amostra de sangue. Ela é realizada de forma asséptica, para evitar infecção. Apesar de causar incômodo durante a coleta, ela é uma técnica segura quando executada por profissionais. A eletroencefalografia é um exame seguro, indolor e não invasivo, onde eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça (escalpo) com o intuito de registrar a atividade elétrica cerebral. A tarefa de percepção temporal também é um método seguro e não invasivo, será realizada enquanto a minha atividade elétrica cerebral é avaliada, onde apertarei teclas ou usarei o *mouse* do computador para executar as tarefas, que serão devidamente explicadas pelos pesquisadores e que não demandam esforço.

Confidencialidade: Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas e meu nome em nenhum momento será citado. Os materiais concedidos ficarão sob a guarda da Universidade Federal

do Piauí, *Campus* Universitário Ministro Reis Velloso (UFPI-CMRV), sob cuidados dos responsáveis pela pesquisa, e poderei solicitar a eliminação do material em qualquer segmento da pesquisa.

Riscos: Entendo que a coleta sanguínea pode causar dor, o que será evitado por meio da experiência dos profissionais. A coleta também pode causar incômodo local após o procedimento e raramente pode causar inflamação e infecção, o que será evitado utilizando técnicas de assepsia da região antes da obtenção do sangue. Neste contexto, entendo que por meio da captação do sinal da eletroencefalografia, os pesquisadores podem observar alguma possível disfunção neurológica. Porém, isto não levará a constrangimento devido experiência do pesquisador em lidar com os sujeitos em pesquisa. Também entendo que o período de coleta dos dados é estimado em 120 minutos, o que poderá causar incômodo devido ao tempo na posição sentado. Para evitar esses efeitos você poderá interromper a coleta de dados em qualquer momento que apresente dor devido à postura continuada. Poderei me incomodar com as perguntas referentes às variáveis psicológicas, porém estou ciente que os profissionais que as executam estão treinados e manterão a confidencialidade. Caso ocorra qualquer alteração, você será encaminhado pelo pesquisador para acompanhamento médico. Além disso, o pesquisado responsável ao perceber qualquer risco ou dano significativo do participante comunicará imediatamente ao Sistema CEP/CONEP. Porém, em todo momento serão consideradas minhas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual.

Benefícios: Entendo que, apesar de não me beneficiar diretamente, a presente pesquisa trará conhecimento sobre uma área pouco conhecida, que são as diferenças inter-individuais da percepção temporal. De tal modo, poderei contribuir para o entendimento de como funciona esse mecanismo, o que poderá ajudar pessoas que possuem essa percepção alterada em muitas doenças, contribuindo para seu entendimento, o que poderá levar a trazer novas abordagens terapêuticas no futuro.

Liberdade para interromper a participação: Sou livre para desautorizar o uso da minha amostra biológica, dos dados eletroencefalográficos e das informações obtidas em escalas psicológicas a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ou penalização às partes envolvidas.

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, sendo uma para o participante e a outra para o pesquisador. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos como voluntário de pesquisa, entre em contato com o CEP-UFPI, em Parnaíba-PI, que é o órgão responsável por garantir os cuidados éticos das pesquisas realizadas com o seu material:

Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI – Parnaíba
Campus Universitário Ministro Reis Velloso
Av. São Sebastião, 2819, Parnaíba, Piauí, CEP 64.202-020
Telefone: (86) 3323-5125

Os responsáveis pela pesquisa podem ser contatados pelos telefones (86) 9839-2898 ou (86) 8837-4232 ou pelos e-mails: pintogr@gmail.com ou silmariteixeira@ufpi.edu.br

Diante destas informações, declaro meu consentimento livre para ceder os materiais de origem biológica e informações para a pesquisa “**Marcadores genéticos associados à percepção do tempo**”.

Parnaíba-PI, _____ de _____ de 20____.

Nome da voluntário(a):

RG/CPF: _____ Tel.: () _____ - _____

ASSINATURAS
