

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Genética

André Henrique Barbosa de Carvalho

**IMPACTO DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MAOA* E *MAOB* EM FENÓTIPOS
ASSOCIADOS À APRENDIZAGEM ESCOLAR**

INCIPIT VITA NOVA

Belo Horizonte

2023

André Henrique Barbosa de Carvalho

**IMPACTO DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MAOA* E *MAOB* EM FENÓTIPOS
ASSOCIADOS À APRENDIZAGEM ESCOLAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Genética.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Pablo Augusto de Souza Fonseca

Belo Horizonte

2023

043

Carvalho, André Henrique Barbosa de.

Impacto de polimorfismos nos genes MAOA e MAOB em fenótipos associados à aprendizagem escolar [manuscrito] André Henrique Barbosa de Carvalho. – 2023.

145 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho. Coorientador: Prof. Dr. Pablo Augusto de Souza Fonseca.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Genética. 2. Transtornos de Aprendizagem. 3. Discalculia. 4. Redução Dimensional com Múltiplos Fatores. 5. Monoaminoxidase. I. Carvalho, Maria Raquel Santos. II. Fonseca, Pablo Augusto de Souza. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 575



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Genética

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO	333/2023 entrada
Andre Henrique Barbosa de Carvalho	1º/2020 CPF: 018.613.476-26

Às quatorze horas do dia **03 de março de 2023**, reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, a Comissão Examinadora de Dissertação, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**Impacto de polimorfismos nos genes MAOA e MAOB em fenótipos associados à aprendizagem escolar**", requisito para obtenção do grau de Mestre em **Genética**. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, **Maria Raquel Santos Carvalho**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos Examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição de resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof./Pesq.	Instituição	CPF	Indicação
Maria Raquel Santos Carvalho	UFMG	349.651.730-15	APROVADO
Marcelo Rizzatti Luizon	UFMG	277.308.188-92	APROVADO
Isabella Starling Alves	UW Madison	099.034.856-38	APROVADO
Pablo Augusto de Souza Fonseca	Universidad de Leon Espanha	096.535.556-00	APROVADO

Pelas indicações, o candidato foi considerado: APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 03 de março de 2023.

Maria Raquel Santos Carvalho

Marcelo Rizzatti Luizon

Isabella Starling

Pablo Augusto de Souza Fonseca



Documento assinado eletronicamente por **Pablo Augusto de Souza Fonseca, Usuário Externo**, em 03/03/2023, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Rizzatti Luizon, Professor do Magistério Superior**, em 03/03/2023, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabella Starling Alves, Usuário Externo**, em 03/03/2023, às 22:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Raquel Santos Carvalho, Membro**, em 05/03/2023, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2113470** e o código CRC **BA6D9265**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Genética

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Impacto de polimorfismos nos genes MAOA e MAOB em fenótipos associados à aprendizagem escolar"

Andre Henrique Barbosa de Carvalho

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Maria Raquel Santos Carvalho

UFMG

Marcelo Rizzatti Luizon

UFMG

Isabella Starling Alves

UW Madison

Pablo Augusto de Souza Fonseca
Espanha

Belo Horizonte, 03 de março de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Pablo Augusto de Souza Fonseca, Usuário Externo**, em 03/03/2023, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Rizzatti Luizon, Professor do Magistério Superior**, em 03/03/2023, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabella Starling Alves, Usuário Externo**, em 03/03/2023, às 22:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Raquel Santos Carvalho, Membro**, em 05/03/2023, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2113583** e o código CRC **BED215CB**.

Aos meus pais, Claudinei e Andreia.

Àqueles que não estão fisicamente aqui,
mas estarão sempre no meu coração,
Núbia, Érika e Sebastião.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Raquel Carvalho pela orientação, parceria e confiança ao longo desses 3 anos de trabalho juntos. Sou profundamente grato pela contribuição com meu crescimento profissional. Ao Prof. Vitor Haase e a todos os membros do Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, em especial à Giulia.

Ao professor Dr. Pablo Augusto de Souza Fonseca pela coorientação, por todo auxílio nas análises estatísticas, pelas críticas ao trabalho e ao manuscrito como um todo. Sem dúvida essa dissertação não seria a mesma sem esse apoio.

Aos membros da banca pelo interesse em avaliar e contribuir com o trabalho.

À minha família. Aos meus pais, Claudinei e Andreia, pelo cuidado ao longo desses anos, pelo apoio incondicional em cada passo dado, e por nunca terem me deixado desamparado. Obrigado por terem me criado da forma que criaram, sempre com amor e não medindo esforços pelo meu bem-estar. Aos meus irmãos, Matheus e Duda, que sempre estiveram do meu lado, ainda que cada um do seu jeito. Aos meus avós, Núbia e Sebastião, e à tia Érika. Mesmo não estando mais juntos eu ainda sinto o amor de vocês. E sei que ele sempre estará comigo onde quer que eu esteja. Obrigado por terem sido meus segundos pais. À Daiana, tia Adriana, Manu, Maria Vitória e todos demais por todos os momentos alegres que sempre dividimos. Amo vocês.

Aos meus ex-colegas de LGCM, Nina, Luís e Viviane, por terem tornado o meu dia-a-dia na Iniciação Científica incrivelmente leve, pelo ombro amigo, por toda PCR não amplificada e toda placa contaminada. À Dra. Pamela e Prof. Dr. Vasco pela oportunidade e todo aprendizado que contribuíram imensamente para que eu chegasse até aqui.

À Carolina Castro e demais colegas do LGHM pela companhia e apoio durante os inúmeros trabalhos que realizamos em todo esse período.

Aos meus amigos Igor e Hennan, por terem estado ao meu lado durante os melhores momentos da graduação, mas também nos piores. Gratidão à Aninha, minha companheira de estágio que se tornou amiga para a vida e a melhor companhia

possível para acompanhar os jogos do Galo. Impossível almejar mais uma conquista sem me lembrar de vocês e sem dizer o quanto vocês são importantes para mim.

Ao meu *squad* favorito. Rafa Júlio, Léo, Rafa Henrique e Thamires por uma amizade que suportou meus piores momentos de estresse, desespero e insegurança, mas que foram fundamentais para tornar o dia-a-dia leve com todos os fins de semana regados a muita risada. E como não ser grato ao Felipe que por inúmeras vezes acreditou em mim e me incentivou quando nem eu acreditava, obrigado por todo apoio e por ter me escutado durante meus momentos de dificuldade. Profundamente grato por ter vocês na minha vida, por acreditarem em mim e por todo companheirismo ao longo do último ano.

Aos queridos Jeniffer, Érika, Bárbara, Joyce e Lucas, que há tanto tempo fazem parte da minha vida. E agora, dividimos mais um momento de alegria e conquista. Muita gratidão por todo crescimento que tive ao lado de vocês.

Aos colegas da EM Mário Marcos, em especial aos membros do grupo clandestino, Edna, Adriane, Luciney, Lindisey, Lília, Renata, Katiane e Josi. Obrigado pela companhia e pelo tempo que passamos juntos, pelo apoio no dia-a-dia e, principalmente por serem compreensivos e terem me abraçado no período em que estive longe de casa.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Instituto de Ciências Biológicas, locais onde passei a maior parte do meu dia ao longo dos últimos 8 anos. Em especial à Profa. Dra. Rosy Isaías, que se tornou minha maior inspiração enquanto cientista, professor e ser humano, e ao Prof. Dr. Francisco Lobo que me encorajou e fez acreditar que eu poderia realizar esse sonho. A todos envolvidos no Programa de Pós-Graduação em Genética pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela bolsa de estudos.

A todos demais que em algum momento contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Por fim, e não menos importante, gratidão a Deus, que se fez presente na minha vida através de todos que Ele colocou no meu caminho tornando essa jornada possível. Os dias foram difíceis, mas teriam sido impossíveis se não fosse por Ele.

Muito obrigado a todos.

Resumo

As dificuldades de aprendizagem escolar, como discalculia e dislexia, são importantes preditores de desfechos na vida adulta, como salário, empregabilidade, equilíbrio emocional etc. Elas são influenciadas por fatores como inteligência, nível socioeconômico, qualidade do ensino, genética, entre outros. Especificamente no desempenho da matemática, existe ainda a influência da ansiedade matemática (AM). Algumas vias metabólicas foram previamente investigadas nas dificuldades de aprendizagem, incluindo-se o efeito de alguns genes envolvidos no metabolismo de neurotransmissores. Duas enzimas importantes são a MAO-A (*MAOA*, o gene) e a MAO-B (*MAOB*, o gene): maior atividade enzimática implica em menor meia-vida dos neurotransmissores, que estas enzimas degradam (dopamina, serotonina, noradrenalina). Neste estudo, foi investigado o efeito de dois polimorfismos funcionais (*MAOA_LPR* e *MAOB rs1799836*). Em *MAOA_LPR*, o alelo 3R confere baixa atividade (L, baixa atividade), enquanto os alelos 3.5R e 4R conferem alta atividade (H, alta atividade). Como estes genes mapeiam no cromossomo X, meninas podem ter os genótipos H/H, H/L e L/L, enquanto meninos podem ter apenas os genótipos H/- ou L/-. Em *MAOB rs1799836*, o alelo G confere baixa atividade e o alelo A confere alta atividade enzimática. Os genótipos são G/G, G/A e A/A, em meninas, e G/- ou A/-, em meninos. Foram avaliadas 580 crianças, com idade entre 7 e 12 anos, cursando do 3º ao 5º ano em escolas de Belo Horizonte e Porto Alegre. As crianças foram avaliadas quanto a inteligência (Matrizes Coloridas Progressivas de Raven), desempenho escolar (TDE Ortografia e TDE Aritmética), transcodificação (Ditado de Numerais Arábicos), AM (*Math Anxiety Questionnaire*: MAQ-A: autoeficácia; MAQ-B: atitudes frente à matemática; MAQ-C: infelicidade frente à matemática; e MAQ-D: ansiedade frente à matemática). O INSE (Indicador de Nível Socioeconômico) foi usado como medida de nível socioeconômico das escolas. Foram encontradas diferenças significativas entre os sexos, com meninos apresentando maiores médias em inteligência e transcodificação e meninas apresentando maiores médias de AM (MAQ-A) e melhor desempenho em ortografia. Os efeitos diretos dos genótipos foram estatisticamente significativos para ortografia e transcodificação. Não foram encontrados efeitos significativos de sexo ou de genótipo no desempenho em aritmética. A interação entre genótipo e sexo foi estatisticamente significativa para AM (MAQ-D): meninas com genótipo de baixa atividade enzimática da *MAOA*

apresentaram maior AM (MAQ-D). Na *MAOB*, os meninos com menor atividade enzimática apresentaram menor AM (MAQ-D). A interação entre estes genes foi avaliada usando-se *model-based multifactor dimensionality reduction* (MB-MDR). A combinação dos genótipos H/L da *MAOA_LPR* e A/A + A/- da *MAOB* rs1799836 se associou com um baixo risco de AM. Nos meninos, a combinação dos genótipos L/- da *MAOA_LPR* e G/- da *MAOB* rs1799836 se associou com menor risco de AM. Assim, observa-se um efeito de *MAOA* e *MAOB* dependente de sexo na MAQ-D e efeitos de sexo na inteligência na MAQ-A. Esses resultados fornecem uma melhor compreensão acerca da neurobiologia da AM e da relação entre as atividades enzimáticas de MAO-A e MAO-B e o desenvolvimento da AM, assim como sobre o papel sexo modificando o efeito do genótipo.

Palavras-chave: *MAOA*; *MAOB*; redução de dimensionalidade multifatorial; aprendizagem; transtornos de aprendizagem; discalculia do desenvolvimento

Abstract

School learning difficulties, such as dyscalculia and dyslexia, are important predictors of outcomes in adult life, such as salary, employability, emotional balance, etc. They are influenced by factors such as intelligence, socioeconomic status, quality of education, genetics, among others. Specifically in math achievement, there is also the influence of math anxiety (MA). Some metabolic pathways have been previously investigated in learning disabilities, including the effect of some genes involved in neurotransmitter metabolism. Two important enzymes are MAO-A (*MAOA*, the gene) and MAO-B (*MAOB*, the gene): greater enzymatic activity implies a shorter half-life of neurotransmitters, which these enzymes degrade (dopamine, serotonin, noradrenaline). In this study, the effects of two functional polymorphisms (*MAOA*_LPR and *MAOB* rs1799836) were investigated. In *MAOA*_LPR, 3R allele confers low activity (L, low activity), while 3.5R and 4R alleles confer high activity (H, high activity). Because these genes map to the X chromosome, girls can have the H/H, H/L, and L/L genotypes, while boys can only have the H/- or L/- genotypes. In *MAOB* rs1799836, the G allele confers low enzyme activity and the A allele confers high enzymatic activity. The genotypes are G/G, G/A and A/A in girls and G/- or A/- in boys. A total of 580 children aged between 7 and 12 years, studying from the 3rd to the 5th year in schools in Belo Horizonte and Porto Alegre were evaluated. Children were assessed for intelligence (Raven's Coloured Progressive Matrices), school performance (TDE Spelling and TDE Arithmetic), transcoding (Arabic Numerals Dictation), MA (Math Anxiety Questionnaire: MAQ-A: self-efficacy; MAQ-B: attitudes towards mathematics; MAQ-C: unhappiness towards mathematics; and MAQ-D: anxiety towards mathematics). The INSE (*Indicador de Nível Socioeconômico*) was used as a measure of the socioeconomic status of the schools. Significant differences were found between sexes, with boys presenting higher averages for intelligence and transcoding, and girls presenting higher averages for MA (MAQ-A) and better performance for spelling. Direct effects of genotypes were statistically significant for spelling and transcoding in the whole sample. No significant effects of sex or genotype on arithmetic performance were found. The interaction between genotype and sex was statistically significant for MA (MAQ-D): girls with a low *MAOA* enzymatic activity genotype had greater MA (MAQ-D). In *MAOB*, boys with lower enzymatic activity had lower MA (MAQ-D). The interaction between these genes was evaluated using model-based multifactor

dimensionality reduction (MB-MDR). The combination of MAOA_LPR H/L and MAOB rs1799836 A/A + A/- genotypes was associated with a low risk of MA. In boys, the combination of MAOA_LPR L/- and MAOB rs1799836 G/- genotypes was associated with a lower risk of MA. Thus, a gender-dependent MAOA and MAOB effect is observed in MAQ-D and gender effects on intelligence in MAQ-A. These results provide a better understanding of the neurobiology of MA and the relationship between MAO-A and MAO-B enzymatic activities and the development of MA, as well as the role of sex in modifying the effect of genotype.

Keywords: MAOA; MAOB; multifactor dimensionality reduction; learning, learning disabilities; Developmental Dyscalculia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição hipotética da aprendizagem na população

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos dos Transtornos de Aprendizagem segundo DSM-5

Figura 2 – Estrutura genômica do gene *MAOA* com destaque para o polimorfismo *MAOA_LPR*

Figura 3 – Estrutura genômica do gene *MAOB* com destaque para o polimorfismo *MAOB rs1799836*

Quadro 2 - Instrumentos Neuropsicológicos e Socioeconômicos

Figura 4 - Fluxograma de seleção das amostras utilizadas para comparações de médias entre Belo Horizonte e Porto Alegre, para criação da tarefa de Transcodificação e para realizar as análises genéticas.

Quadro 3 - *Primers* utilizados nas genotipagens dos polimorfismos *MAOA_LPR* e *MAOB rs1799836*

Quadro 4 - Reação de PCR do polimorfismo *MAOA_LPR*

Quadro 5 - Reação de HRM do polimorfismo *MAOB rs1799836*

Figura 5 - Exemplificação teórica de modelos genotípicos para genes localizados no cromossomo X

Figura 6 - Distribuição dos fenótipos separados por sexo

Figura 7 - Modelos genotípicos univariados para Raven

Figura 8 - Modelos genotípicos bivariados para Raven

Figura 9 - Modelos genotípicos univariados para TDE Ortografia

Figura 10 - Modelos genotípicos bivariados para TDE Ortografia

Figura 11 - Modelos genotípicos univariados para Transcodificação

Figura 12 - Modelos genotípicos bivariados para Transcodificação

Figura 13 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-A

Figura 14 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-A

Figura 15 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-D

Figura 16 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-D

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de indivíduos que foram genotipados para MAOA_LPR e MAOB rs1799836 por variável estudada

Tabela 2 - Reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo MAOA_LPR

Tabela 3 - Reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo MAOB rs1799836

Tabela 4 - Distribuição das amostras geral e genotipada para os polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836

Tabela 5 - Correlação de Pearson calculada entre as variáveis analisadas utilizando a amostra total em ambos os sexos (n = 1359).

Tabela 6 - Correlação de Pearson calculada entre as variáveis analisadas separadamente conforme o sexo utilizando a amostra total (n = 1359)

Tabela 7 - Comparações de médias entre Belo Horizonte e Porto Alegre (Teste-t de Student)

Tabela 8 - Efeitos das diferenças entre as amostras de Belo Horizonte e Porto Alegre

Tabela 9 - Comparações de médias entre sexos (Teste-t de Student)

Tabela 10 - Frequências genotípicas para o polimorfismo MAOA_LPR

Tabela 11 - Frequências genotípicas para o polimorfismo MAOB rs1799836

Tabela 12 - Comparações de médias entre genótipos homocigotos e heterocigotos (Teste-t de Student)

Tabela 13 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o Raven (ANOVA de uma via)

Tabela 14 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o TDE Ortografia (ANOVA de uma via)

Tabela 15 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o TDE Ortografia (ANOVA de duas vias)

Tabela 16 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a Transcodificação (ANOVA de uma via)

Tabela 17 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a Transcodificação (ANOVA de duas vias)

Tabela 18 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a MAQ-A (ANOVA de duas vias)

Tabela 19 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a MAQ-D (ANOVA de duas vias)

Tabela 20 - Modelos de regressão logística para avaliação de Raven como covariável nos modelos MB-MDR

Tabela 21 - Modelos de MB-MDR para ambos os sexos e separados por sexo

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e UNIDADES DE MEDIDA

AM:

APA: *American Psychiatric Association*

DSM: Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais

EHW: Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*

FAFICH: Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas

GWAS: *Genome-wide association study*

HRM: *High resolution melting*

IC: Intervalo de confiança

INEP: Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira

INSE: Indicador de nível socioeconômico

LGHM: Laboratório de Genética Humana e Médica

LND: Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento

MAO: Monoaminoxidase

MAOA: Monoaminoxidase A, gene

MAO-A: Monoaminoxidase A, proteína

MAOB: Monoaminoxidase B, gene

MAO-B: Monoaminoxidase B, proteína

MAQ: *Math anxiety questionnaire*

MB-MDR: *Model-based multifactor dimensionality reduction*

MDR: *Multifactor dimensionality reduction*

MG: Minas Gerais

min: minutos

mM: milimolar

ng/μl: nanograma por microlitro

ng: nanograma

nm: nanômetro

OR: *odds ratio*

°C: grau Celsius

pb: par de base

PCR: *Polymerase chain reaction*

pmol: picomol

qsp: quantidade suficiente para

Raven: Teste das Matrizes Coloridas Progressivas de Raven

RS: Rio Grande do Sul

seg: segundo

SNP: *Single nucleotide polymorphism*

TDAH: Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade

TDE: Teste de desempenho escolar

TEA: Transtorno do Espectro Autista

TOD: Transtorno opositivo desafiante

Transcodificação: Ditado de Numerais Arábicos

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

µL: microlitro

VNTR: *Variable number of tandem repeats*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 DIFICULDADES DE APRENDIZAGEM	18
1.2 A ANSIEDADE MATEMÁTICA	21
1.2.1 Aspectos genéticos da ansiedade matemática	22
1.3 AS MONOAMINOXIDASES	23
1.4 MULTIFACTOR DIMENSIONALITY REDUCTION	26
1.5 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	27
1.6 HIPÓTESES	27
1.7 OBJETIVOS	28
1.7.1 Objetivo geral	28
1.7.2 Objetivos específicos	28
2 MATERIAIS E MÉTODOS	29
2.1 ÉTICA EM PESQUISA	29
2.2 PARTICIPANTES	29
2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E SOCIOECONÔMICA	30
2.3.1 Habilidade cognitiva geral	32
2.3.2 Desempenho escolar	32
2.3.3 Ansiedade Matemática	33
2.3.4 Indicador socioeconômico	34
2.4 GENOTIPAGEM E ANÁLISES GENÉTICAS	34
2.4.1 Genotipagem e análise do polimorfismo MAOA_LPR	35
2.4.2 Genotipagem e análise do polimorfismo MAOB rs1799836	36
2.4.3 Diferenças de médias para inteligência, desempenho escolar e ansiedade matemática entre Belo Horizonte e Porto Alegre	37
2.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	38
2.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	39
3 RESULTADOS	44
3.1 ANÁLISES EXPLORATÓRIAS	44
3.1.1 Estatística descritiva e correlações	44
3.1.2 Belo Horizonte vs. Porto Alegre	48
3.1.3 Diferenças de sexo para as variáveis	52
3.1.4 Frequências genótípicas, EHW e desequilíbrio de ligação	54

3.1.5 Diferenças de sexo e impacto funcional dos genótipos homozigotos e hemizigotos	56
3.2 MODELOS GENOTÍPICOS E INTERAÇÃO GENÓTIPO vs SEXO	59
3.3 MB-MDR	71
3.3.1 Seleção de covariáveis	71
3.3.2 Modelos MB-MDR.....	72
4 DISCUSSÃO	74
5 CONCLUSÃO.....	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICES.....	95
APÊNDICE A - Resultados não significativos para o Raven	95
APÊNDICE B - Resultados não significativos para o TDE Aritmética	96
APÊNDICE C - Resultados não significativos para a MAQ-A.....	99
APÊNDICE D - Resultados não significativos para a MAQ-B.....	100
APÊNDICE E - Resultados não significativos para a MAQ-C.....	103
APÊNDICE F - Resultados não significativos para a MAQ-D	106
APÊNDICE G - Resultados das ANCOVAs de uma via	107
APÊNDICE H - Resultados das ANCOVAs de duas vias	115
APÊNDICE I - Produção acadêmica	123
ANEXOS	124
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	124
ANEXO B - Parecer Comitê de Ética do Projeto Discalculia	132
ANEXO C - Parecer Comitê de Ética do Projeto Endofenótipos	133
ANEXO D - Questionário MAQ.....	135
ANEXO E - Questionário Indicador de Nível Socioeconômico	139

1 INTRODUÇÃO

Vivemos em um mundo onde as habilidades escolares, em especial a aritmética e a ortografia, têm sido consideradas importantes preditores de desfecho de sucesso na vida adulta (RITCHIE; BATES, 2013). A aprendizagem escolar é resultado da interação entre uma série de fatores biológicos, psicológicos, sociais e culturais. A variabilidade interindividual pode ser, em parte, explicada por polimorfismos genéticos, que predis põem os estudantes a maiores ou menores susceptibilidades a dificuldades de aprendizagem (BISHOP, 2015; PETERSON; PENNINGTON, 2015). Por outro lado, a variabilidade genética também tem sido associada a um melhor desempenho em matemática, à escolha de carreiras com maior demanda matemática ou mesmo à escolaridade (*educational attainment*) (DAVIES et al., 2016; LEE et al., 2018; RIETVELD et al., 2013). Além disso, outros fatores como estímulo familiar, nível socioeconômico, abordagem pedagógica e qualidade do ensino (LI; XU; XIA, 2020; RÄSÄNEN; HAASE; FRITZ, 2019; ROMEO et al., 2022) também influenciam a aprendizagem dos estudantes.

Apesar de condições favoráveis à aprendizagem, algumas crianças apresentam dificuldades de aprendizagem que, em último nível, podem ser definidas como transtornos específicos de aprendizagem. A prevalência dos transtornos específicos de aprendizagem varia conforme o instrumento de avaliação e os critérios diagnósticos, indo entre aproximadamente 3 e 8%, tanto na discalculia quanto na dislexia (BASTOS et al., 2016; SHALEV et al., 2000). Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2014), os transtornos de aprendizagem ocorrem quando, apesar de estratégias de intervenção e habilidades cognitivas gerais dentro do esperado, a criança apresenta persistentes dificuldades de aquisição de habilidades matemáticas, de leitura e/ou de escrita.

Há ainda comorbidade entre os Transtornos de Aprendizagem e outros transtornos do neurodesenvolvimento e psiquiátricos, como Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), Transtorno Opositivo Desafiante (TOD), ansiedade e depressão, gerando uma maior prevalência de crianças com dificuldades de aprendizagem nesses grupos quando comparados com a população geral (FLETCHER; GRIGORENKO, 2017). Além disso, em fenômenos resultantes da

interação gene-ambiente, existe uma maior contribuição genética que ambiental em sociedades com maiores índices de desenvolvimento humano, quando comparadas com sociedades com maiores situações de vulnerabilidade, onde a contribuição ambiental é maior que a contribuição genética, embora isso não anule a existência de fatores genéticos em países menos desenvolvidos (BISHOP, 2015; TURKHEIMER, 2000).

1.1 DIFICULDADES DE APRENDIZAGEM

Fatores biológicos, psicológicos, sociais e econômicos são os principais componentes da aquisição de habilidades como leitura, ortografia e aritmética, com cada um deles interferindo de modo diferente na aquisição dessas habilidades, tanto no nível individual como no populacional. Embora existam critérios estabelecidos na literatura e na prática clínica, há uma certa dificuldade na diferenciação entre transtornos de aprendizagem e dificuldades de aprendizagem. Ohlweiler (2015) divide as dificuldades de aprendizagem como dificuldades de percurso e dificuldades secundárias. As dificuldades de aprendizagem de percurso são aquelas em que há um prejuízo na aquisição de habilidades escolares causado por fatores como problemas da escola ou do projeto pedagógico, problemas familiares e/ou de condições inadequadas para o processo de aprendizagem (APA, 2014; OHLWEILLER, 2016). Por outro lado, as dificuldades de aprendizagem secundárias são aquelas que ocorrem na presença de transtornos como o Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno do Espectro Autista (TEA), TOD, dentre outros. Nesse caso, a presença desses transtornos afeta a aquisição de conhecimentos sem que haja necessariamente o desenvolvimento de um processo neurobiológico intrínseco aos TA (APA, 2014; OHLWEILLER, 2016).

A aprendizagem na população, assim como diversos fenômenos psicológicos, segue uma curva de distribuição gaussiana. Os TA, por sua vez, incorrem em um desempenho abaixo do esperado de modo persistente, mesmo após estratégias de intervenção. Assim, os TA estariam no extremo esquerdo da curva de distribuição normal (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição hipotética da aprendizagem na população



Nota: a região em laranja indica o ponto de corte hipotético para as dificuldades de aprendizagem de acordo com uma distribuição normal

Fonte: elaborado pelo autor

O DSM-5 apresenta critérios diagnósticos para o Transtorno Específico da Aprendizagem (Quadro 1) e especifica qual domínio da aprendizagem está comprometido, seja na leitura, na expressão escrita ou na matemática (APA, 2014). Os critérios diagnósticos englobam: 1) a presença de sintomas persistentes por no mínimo 6 meses, apesar de estratégias de intervenção; 2) as habilidades afetadas estão quantitativamente abaixo do esperado para a idade do indivíduo; 3) as dificuldades iniciam-se durante os anos escolares, embora possam se manifestar apenas quando as habilidades necessárias excederem as capacidades do indivíduo; e, 4) as dificuldades não podem ser melhor explicadas por deficiência intelectual, problemas visuais ou auditivos, doenças sistêmicas, transtornos psiquiátricos ou de personalidade ou má instrução educacional. De acordo ainda com os sintomas apresentados pelo indivíduo, o diagnóstico pode indicar prejuízo na leitura, na expressão escrita e/ou na matemática. Por fim, o DSM-5 ainda apresenta três níveis de severidade, sendo eles leve, moderado ou grave.

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos dos Transtornos de Aprendizagem segundo DSM-5

Critério	Prejuízo	Gravidade
Critério A		Leve
Dificuldades na aprendizagem e no uso de habilidades acadêmicas, com presença de sintomas que por pelo menos 6 meses, apesar de intervenção.	Na leitura (dislexia) (F81.0)	Dificuldade em aprender habilidades em um ou dois domínios acadêmicos, mas com gravidade suficientemente leve que permita ao indivíduo ser capaz de compensar ou funcionar bem quando lhe são propiciadas adaptações ou serviços de apoio adequados, especialmente durante os anos escolares.
Critério B	Precisão na leitura de palavras Velocidade ou fluência da leitura Compreensão da leitura	
Habilidades acadêmicas abaixo do esperado para a idade do indivíduo, interferindo no desempenho acadêmico ou profissional ou nas atividades cotidianas.		Moderada
Critério C	Na expressão escrita (F81.81)	Dificuldades acentuadas em aprender habilidades em um ou mais domínios acadêmicos, de modo que é improvável que o indivíduo se torne proficiente sem alguns intervalos de ensino intensivo e especializado durante os anos escolares. Algumas adaptações ou serviços de apoio por pelo menos parte do dia na escola, no trabalho ou em casa podem ser necessários para completar as atividades de forma precisa e eficiente.
As dificuldades de aprendizagem iniciam-se durante os anos escolares, mas podem não se manifestar completamente até que as exigências pelas habilidades acadêmicas afetadas excedam as capacidades limitadas do indivíduo.	Precisão na ortografia Precisão na gramática e na pontuação Clareza ou organização da expressão escrita	
Critério D	Na matemática (discalculia) (F81.2)	Grave
As dificuldades de aprendizagem não podem ser explicadas por deficiências intelectuais, acuidade visual ou auditiva não corrigida, outros transtornos mentais ou neurológicos, adversidade psicossocial, falta de proficiência na língua de instrução acadêmica ou instrução educacional inadequada.	Senso numérico Memorização de fatos aritméticos Precisão ou fluência de cálculo Precisão no raciocínio matemático	Dificuldades graves em aprender habilidades afetando vários domínios acadêmicos, de modo que é improvável que o indivíduo aprenda essas habilidades sem um ensino individualizado e especializado contínuo durante a maior parte dos anos escolares. Mesmo com um conjunto de adaptações ou serviços de apoio adequados em casa, na escola ou no trabalho, o indivíduo pode não ser capaz de completar todas as atividades de forma eficiente.

Fonte: adaptado de DSM-5, APA

1.2 A ANSIEDADE MATEMÁTICA

De um modo geral, a matemática pode ainda induzir diferentes manifestações (cognitiva, afetiva, fisiológica e comportamental) de ansiedade, sendo o conjunto dessas manifestações definido como ansiedade matemática (AM) (CARVALHO et al., 2022; CIPORA et al., 2022). A AM pode ocasionar consequências psicossociais negativas, uma vez que há uma relação entre AM e baixo desempenho e comportamentos de esquiva relacionados a situações, que dependem de matemática para serem resolvidas (ORBACH; HERZOG; FRITZ, 2019).

A AM é uma fobia específica caracterizada pelo sentimento de tensão e ansiedade, que interfere na manipulação de números e na solução de problemas matemáticos em uma ampla variedade de situações cotidianas e acadêmicas (CIPORA et al., 2022; ORBACH; HERZOG; FRITZ, 2019). De um modo geral, a AM é uma resposta do indivíduo frente a uma situação, que envolve aritmética. Um dos aspectos que influenciam essa resposta é a discrepância traço-estado da AM. A AM enquanto traço pode ser definida como um aspecto da personalidade do indivíduo. (ORBACH; HERZOG; FRITZ, 2019; SPIELBERGER, 1975). Por outro lado, a AM enquanto estado é definida como uma situação temporária onde ocorreria uma excitação do sistema nervoso autônomo frente a uma situação que envolve matemática (ORBACH; HERZOG; FRITZ, 2019; SPIELBERGER, 1975).

Embora o modelo cognitivo de ansiedade se aplique à AM, em um contexto específico, a AM é um fenômeno a parte de outros transtornos e fenótipos, como o Transtorno de Ansiedade Generalizada, a ansiedade de teste ou a ansiedade de leitura, por exemplo (CIPORA et al., 2022). A revisão feita por Orbach, Herzog e Fritz (2019) evidencia essa diferenciação, uma vez que a estrutura latente da AM é diferente da estrutura da ansiedade geral. Outros motivos, que explicitam a diferença entre AM e ansiedade generalizada, envolvem o contexto escolar, abordagens educacionais, ambiente familiar.

Há divergências na literatura acerca da prevalência da AM conforme o sexo. Apesar das diferenças entre ansiedade geral e AM, evidências sugerem que, em ambos os fenótipos, as meninas são mais susceptíveis quando comparadas com os meninos (DEVINE et al., 2012; MERIKANGAS et al., 2010; RESCORLA et al., 2007).

Entretanto, outros autores não identificaram diferença na frequência da AM conforme o sexo (BARROSO et al., 2021; CAVIOLA et al., 2022).

1.2.1 Aspectos genéticos da ansiedade matemática

A herdabilidade da AM foi investigada em um estudo com 216 pares de gêmeos monozigóticos e 298 pares de gêmeos dizigóticos (WANG et al., 2014). Este estudo identificou que, aproximadamente 40% da variabilidade fenotípica da AM poderia ser explicada por fatores genéticos. Outro estudo (MALANCHINI et al., 2020) identificou uma herdabilidade semelhante, com 37% da variabilidade fenotípica da AM sendo explicada por efeitos genéticos.

Existem poucos estudos que investigam efeitos genético-moleculares na AM. Entretanto, esses estudos evidenciam a existência de efeitos de polimorfismos genéticos específicos na AM (CARVALHO et al., 2022; JÚLIO-COSTA et al., 2019). Os principais alvos de estudos investigando esses efeitos na AM são polimorfismos em genes de enzimas já associadas com fenótipos psicológicos ou que se expressam em regiões do sistema nervoso central relacionadas com emoções e com a própria aprendizagem da matemática, como os córtex pré-frontal e parietal, embora não restritas a essas regiões.

Um dos primeiros estudos investigando efeitos genéticos na AM foi publicado por Júlio-Costa *et al* (2019). Os autores deste estudo encontraram efeito do polimorfismo *COMT* Val158Met na AM quando sob um modelo de heterose. As crianças heterozigotas para o polimorfismo apresentaram AM estatisticamente igual à média da amostra, enquanto as crianças homozigotas apresentaram diferenças no padrão de ansiedade de acordo com o sexo: meninas homozigotas (Val/Val ou Met/Met) apresentaram maiores níveis de AM quando comparadas com os meninos homozigotos, sugerindo que níveis intermediários de *COMT* seriam mais adaptativos para as meninas no que diz respeito à AM. Carvalho *et al* (2022) também sugere que níveis maiores da enzima MAO-A (monoaminoxidase A, proteína) em meninas as tornam mais suscetíveis à AM.

1.3 AS MONOAMINOXIDASES

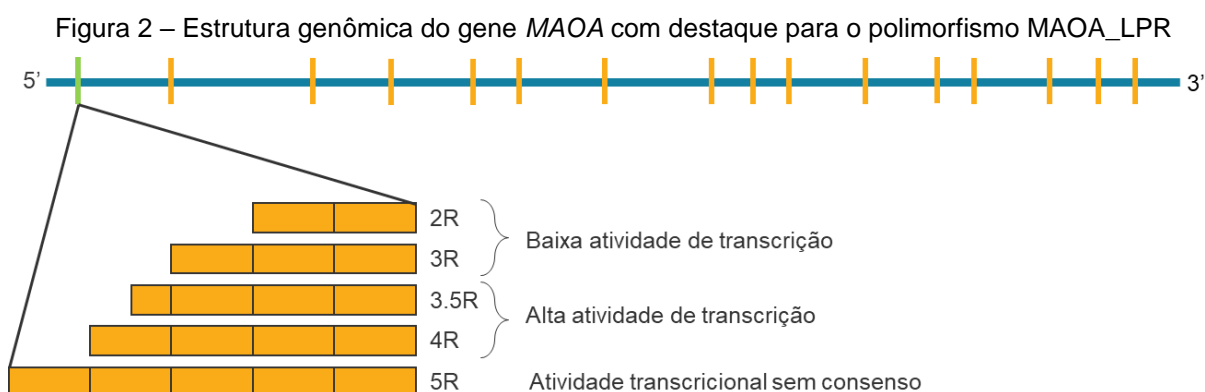
As monoamino-oxidases (MAO) são enzimas com um importante papel no metabolismo de neurotransmissores no sistema nervoso central (SHIH; CHEN; RIDD, 1999). Existem duas isoformas da MAO, sendo elas MAO-A e MAO-B (monoaminoxidase B, proteína), sendo codificadas, respectivamente, pelos genes *MAOA* (monoaminoxidase A, gene) e *MAOB* (monoaminoxidase B, gene), que estão ligados ao cromossomo X, com uma distância aproximada de 20kb (GRCh38/hg38, UCSC Genome Browser). Os genes estão na orientação cauda-cauda. Esses genes estão localizados no braço curto do cromossomo X. Isso significa que indivíduos do sexo masculino são hemizigotos.

Ambas as isoformas da MAO estão envolvidas no catabolismo de dopamina, adrenalina e noradrenalina, com a isoforma A também envolvida no catabolismo da serotonina, enquanto a isoforma B está envolvida no catabolismo da feniletilamina (CHAJKOWSKI-SCARRY; RIMOLDI, 2014). Assim, polimorfismos nos genes *MAOA* e *MAOB* se tornaram os principais alvos para a investigação genética em diferentes fenótipos, como comportamentos violentos (BEAVER et al., 2010), funções cognitivas (BARNETT et al., 2011), TDAH (KO et al., 2018), Transtorno do Espectro Autista (TEA) (CHAKRABORTI et al., 2016), autorregulação (BELSKY; BEAVER, 2011), sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia (MADZARAC et al., 2021) etc.

O polimorfismo *MAOA_LPR* é uma *variable number of tandem repeats* (VNTR) de 30 pares de bases (pb) localizada na região promotora do gene *MAOA* (Figura 2). Essa VNTR tem sido descrita como uma das reguladoras da transcrição do gene *MAOA* (SABOL; HU; HAMER, 1998). A *MAOA_LPR* possui cinco alelos mais comuns descritos: 2R (duas cópias do monômero – 183 pb); 3R (três cópias – 213 pares de base); 3.5R (três cópias completas e uma cópia parcialmente deletada – 229 pb); 4R (quatro cópias – 243 pb) e; 5R (cinco cópias – 373 pb). Os alelos 3R e 4R são mais frequentes na população mundial, enquanto os demais alelos são considerados raros (DECKERT et al., 1999). Relatos na literatura indicam que esse polimorfismo afete a atividade enzimática da proteína, com os alelos 2R e 3R sendo associados com uma menor atividade enzimática quando comparados com os alelos 3.5R e 4R (DECKERT et al., 1999; GUO et al., 2008; SABOL; HU; HAMER, 1998). Não há ainda um consenso acerca do nível de atividade predito pelo alelo 5R, com alguns estudos

correlacionando o alelo com uma baixa atividade enzimática (SABOL; HU; HAMER, 1998), enquanto outros estudos o correlacionam com uma atividade enzimática semelhante ao dos alelos 3.5R e 4R (DECKERT et al., 1999).

Diferentes níveis de atividade enzimática de MAO-A e MAO-B no sistema nervoso central podem levar à alterações na quantidade de neurotransmissores e aumentar ou diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio (DUNCAN; JOHNSON; OU, 2012). Os alelos de baixa atividade (2R e 3R) têm sido associados a um aumento de traços antissociais, incluindo comportamentos criminosos, prejuízos na autorregulação e maior incidência de comportamentos impulsivos (BELSKY; BEAVER, 2011; SUN et al., 2020; VERHOEVEN et al., 2012).

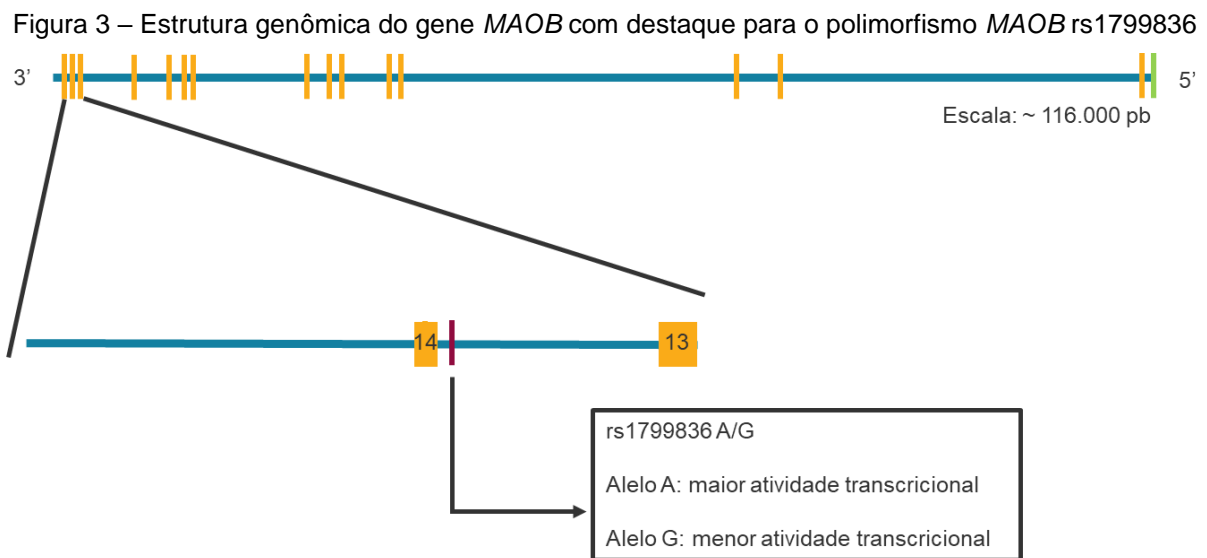


Nota: a cor laranja representa os éxons, enquanto a cor verde representa a região promotora. A escala é de aproximadamente 90.000 pares de base.

Fonte: elaborado pelo autor

Por outro lado, ainda há uma certa controvérsia acerca da atividade da MAO-B. Alguns estudos indicam que esta enzima esteja envolvida principalmente no catabolismo da dopamina, justificando o enfoque de grande parte dos estudos acerca da MAO-B na elucidação de tratamento para pacientes portadores da Doença de Parkinson e de esquizofrenia (FALLA et al., 2021; LÖHLE et al., 2022; MOREAU et al., 2015; SAMPAIO et al., 2018). Por outro lado, um estudo recente utilizando ratos, por outro lado, apresenta evidências de que o efeito da MAO-B não seja devido à degradação da dopamina (e conseqüente aumento dos níveis de dopamina na fenda sináptica), mas sim por meio de uma complexa interação entre MAO-A, os níveis de dopamina na fenda sináptica e a síntese de GABA em astrócitos do corpo estriado (ver (CHO et al., 2021) para detalhes).

O polimorfismo *MAOB* rs1799836 é uma substituição de A para G entre os éxons 13 e 14 (Figura 3). O alelo A é descrito como alelo que prediz maior atividade transcricional, enquanto o alelo G está associado com menor atividade transcricional (BALCIUNIENE et al., 2002). Hipotetiza-se que os diferentes alelos do polimorfismo rs1799836 alterem a eficiência da atividade de *splicing* na região (KAKINUMA et al., 2020). O alelo G do polimorfismo rs1799836, em conjunto com os alelos A, C e G dos polimorfismos rs10521432, rs6651806 e rs590551, respectivamente, foi previamente associado com menores níveis de emocionalidade negativa (DLUGOS; PALMER; DE WIT, 2009).



Nota: A cor laranja representa os éxons, a cor verde representa a região promotora e cor vinho representa a região do polimorfismo rs1799836. A escala é de aproximadamente 116.000 pares de base.

Fonte: Elaborado pelo autor

A distância entre os polimorfismos *MAOA*_LPR e o rs1799836, no gene *MAOB* é de cerca de 100kb.

Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa, investigando a contribuição destas enzimas para o fenótipo AM encontraram efeitos de *MAOA* em meninas e de *MAOB* em meninos (CARVALHO et al., 2022; SANTOS, 2019). Entretanto, o efeito de genótipos combinados nestes dois *loci* não foi investigado.

1.4 MULTIFACTOR DIMENSIONALITY REDUCTION

Com o advento dos *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) a quantidade de *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) associados com doenças e fenótipos complexos aumentou consideravelmente (NHGRI-EBI GWAS Catalog; GWAS Central at www.gwascentral.org). Entretanto, os estudos de associação genômica ampla sempre apresentaram a limitação de não serem capazes de captar toda variabilidade genética existente em um fenótipo. Essa limitação ficou conhecida como “*missing heritability*” (CHATTOPADHYAY; LU, 2019). Especialmente para fenótipos complexos, uma parte considerável da herdabilidade se deve a efeitos de interação gene-ambiente, mas existe também o efeito das interações gene-gene. Portanto, ainda que se estabeleça critérios com o intuito de selecionar um determinado conjunto de polimorfismos para se avaliar as interações gene-gene, seria necessário, a grande quantidade de polimorfismos demandaria o uso de altos recursos computacionais para se avaliar todos os níveis de interação. Além disso, havia uma limitação de métodos estatísticos capazes de avaliar tais interações. Um método que permite reduzir a dimensionalidade existente nas interações gene-gene é a *Multifactorial Dimensionality Reduction* (MDR), proposta num contexto genético pela primeira vez por (RITCHIE et al., 2001), embora o método em si seja aplicado em diversas áreas do conhecimento.

A MDR é uma abordagem estatística, que permite identificar o efeito da interação entre duas ou mais variáveis independentes sobre uma variável dependente. Essa abordagem tem sido utilizada em diversos estudos com o objetivo de identificar interações gene-gene em um fenótipo (FERNÁNDEZ-TORRES et al., 2020; OLIVEIRA-PAULA et al., 2018; ZHANG et al., 2022). A estratégia desenvolvida originalmente para a MDR envolve o cálculo da razão caso-controle para cada uma das combinações de genótipos em diferentes *loci*, identificando classes de combinações genotípicas de alto e baixo risco para os grupos caso ou controle.

Para além dos métodos tradicionais da análise de MDR, existem ainda modificações que permitem ajustar a análise para diferentes tipos de dados, como por exemplo, dados quantitativos (GOLA et al., 2016; XU et al., 2016). A *model-based multifactorial dimensionality reduction* (MB-MDR) (CALLE et al., 2010) é uma das modificações da MDR que utiliza modelos de regressão, permitindo a inserção de covariáveis nos modelos. Além dessa possibilidade, o desenvolvimento da MB-MDR permitiu a

utilização de variáveis resposta de características contínuas e não apenas variáveis categóricas, com um padrão caso-controle, como foram desenvolvidos os primeiros algoritmos para redução de dimensionalidade. Um outro aspecto da MB-MDR é a existência de uma terceira categoria de classificação de risco (combinação de alto risco, combinação de baixo risco ou combinação não informativa). Assim, considerando os pequenos tamanhos de efeito que comumente aparecem nos estudos de associação de genética com fenótipos psicológicos, a existência de uma categoria para combinações não informativas poderia tornar as classificações mais fidedignas com os reais efeitos de interação gene-gene, dados que o tamanho amostral e as frequências genóticas nos *loci* em análise sejam suficientes.

1.5 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Na sociedade atual, a aprendizagem de habilidades escolares na infância tem sido descrita como um preditor de sucesso acadêmico em outras etapas da vida (AUBREY; DAHL; GODFREY, 2006; DUNCAN et al., 2007). A aprendizagem dessas habilidades depende de uma série de fatores ambientais, como o nível socioeconômico, metodologia de ensino, ambiente familiar, dentre outros (MUÑEZ; BULL; LEE, 2021; MUSSO et al., 2020; TANG et al., 2016). Além disso, efeitos genéticos também influenciam o desempenho em matemática. Entretanto, existe ainda uma carência na identificação de processos neuropsicológicos subjacentes e específicos à aprendizagem escolar. A AM possui uma relação direta e bidirecional com a aprendizagem da matemática. A identificação de mecanismos genéticos relacionados com a aprendizagem escolar e a AM pode auxiliar na elucidação de mecanismos neuropsicológicos e servir como componente das estratégias de diagnóstico. Considerando ainda a relação entre aprendizagem escolar e sucesso acadêmico e profissional, torna-se de extrema importância a elucidação desses mecanismos, permitindo o desenvolvimento de ações de intervenção precoce e a implementação de projetos pedagógicos baseados em evidências.

1.6 HIPÓTESES

Existe um efeito da MAO-A e da MAO-B sobre a aprendizagem escolar e a AM; estes efeitos podem ser influenciados pelo sexo.

O nível socioeconômico, conforme avaliado usando-se o Indicador de Nível Socioeconômico (INSE), influencia a aprendizagem escolar e a AM.

A depender da região do sistema nervoso central, existe sobreposição ou complementação funcional entre MAO-A e MAO-B de tal forma que combinações de genótipos entre estes dois genes possam se associar com maior ou menor AM.

1.7 OBJETIVOS

1.7.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é investigar a influência de polimorfismos nos genes *MAOA* e *MAOB*, que fazem parte do sistema monoaminérgico, para as dificuldades de aprendizagem da aritmética e da ortografia, assim como para a AM em crianças em idade escolar.

1.7.2 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral foram delimitados os seguintes objetivos específicos:

1. Avaliar o efeito de moderação de modelos genotípicos do polimorfismo *MAOA_LPR* sobre as dificuldades de aprendizagem e a AM;
2. Avaliar o efeito de moderação de modelos genotípicos do polimorfismo *MAOB* rs1799836 sobre as dificuldades de aprendizagem e na AM;
3. Investigar efeitos da influência de sexo e nível socioeconômico nas dificuldades de aprendizagem e na AM;
4. Investigar a influência de combinações de genótipos dos polimorfismos *MAOA_LPR* e *MAOB* rs1799836 nas dificuldades de aprendizagem e na AM usando *MB_MDR*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ÉTICA EM PESQUISA

Os participantes fazem parte de dois projetos de pesquisa. Ambos os projetos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG): Projeto 1: Discalculia do Desenvolvimento em Crianças em Idade Escolar, registrado sob o número ETIC 42/08 (ANEXO B); Projeto 2: Endofenótipos da Dificuldade de Aprendizagem da Matemática, registrado sob o número CAAE 15070013.1.0000.5149 (ANEXO C). Todos os participantes foram autorizados pelos pais, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). A participação das crianças também teve como condição o seu consentimento oral.

2.2 PARTICIPANTES

A amostra de participantes foi obtida a partir de uma base de dados originária do Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da UFMG. Os critérios inicialmente aplicados para seleção da amostra foram: 1) Pertencer ao projeto Discalculia do Desenvolvimento em Crianças em Idade Escolar ou ao projeto Endofenótipos da Dificuldade de Aprendizagem da Matemática; 2) Possuírem idade entre 7 e 12 anos no momento da avaliação; 3) Estarem cursando entre o 3º e 5º ano do ensino fundamental no momento da avaliação; 4) Terem sido avaliados quanto sua inteligência geral, preferencialmente pelas Matrizes Coloridas Progressivas de Raven (doravante, Raven); 5) Terem sido avaliados quanto ao seu desempenho em ortografia e em aritmética, pelo Teste de Desempenho Escolar (TDE) Ortografia e pelo TDE Aritmética, respectivamente; 6) Residirem em Belo Horizonte - MG ou em Porto Alegre - RS; 7) Não possuírem *missing values* para escola de origem, tipo de escola (pública ou privada) e nível socioeconômico médio dos alunos da escola, medido pelo INSE. Seguindo esses critérios, foram selecionadas 1359 crianças, sendo 1197 de Belo Horizonte (3º, 4º e 5º ano) e 162 (3º e 4º ano) de Porto Alegre. Da amostra total, 94% das crianças estavam matriculadas em escolas públicas (n = 1279) e 6% em escolas privadas. Essa amostra foi utilizada para composição da variável de Ditado de Numerais Arábicos e para as análises de comparação entre Belo Horizonte e Porto Alegre. Para as demais análises foram adicionados mais dois critérios: 8) Estarem genotipadas para os polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836; 9) Não

possuírem os alelos 2R ou 5R, seja em homozigose, heterozigose ou hemizigose. Considerando estes critérios, a amostra final consistiu de 580 crianças. A figura 4 apresenta o fluxograma de seleção das amostras.

2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E SOCIOECONÔMICA

Os estudantes passaram por uma avaliação neuropsicológica e socioeconômica em suas próprias escolas. Esta avaliação foi conduzida por alunos de Graduação e Pós-Graduação do Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento (LND), da FAFICH (Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas) da UFMG, sob supervisão do Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase. Esses instrumentos abrangem diferentes construtos neuropsicológicos, incluindo habilidade cognitiva geral, desempenho em aritmética, ortografia e transcodificação, AM e o INSE de cada escola.

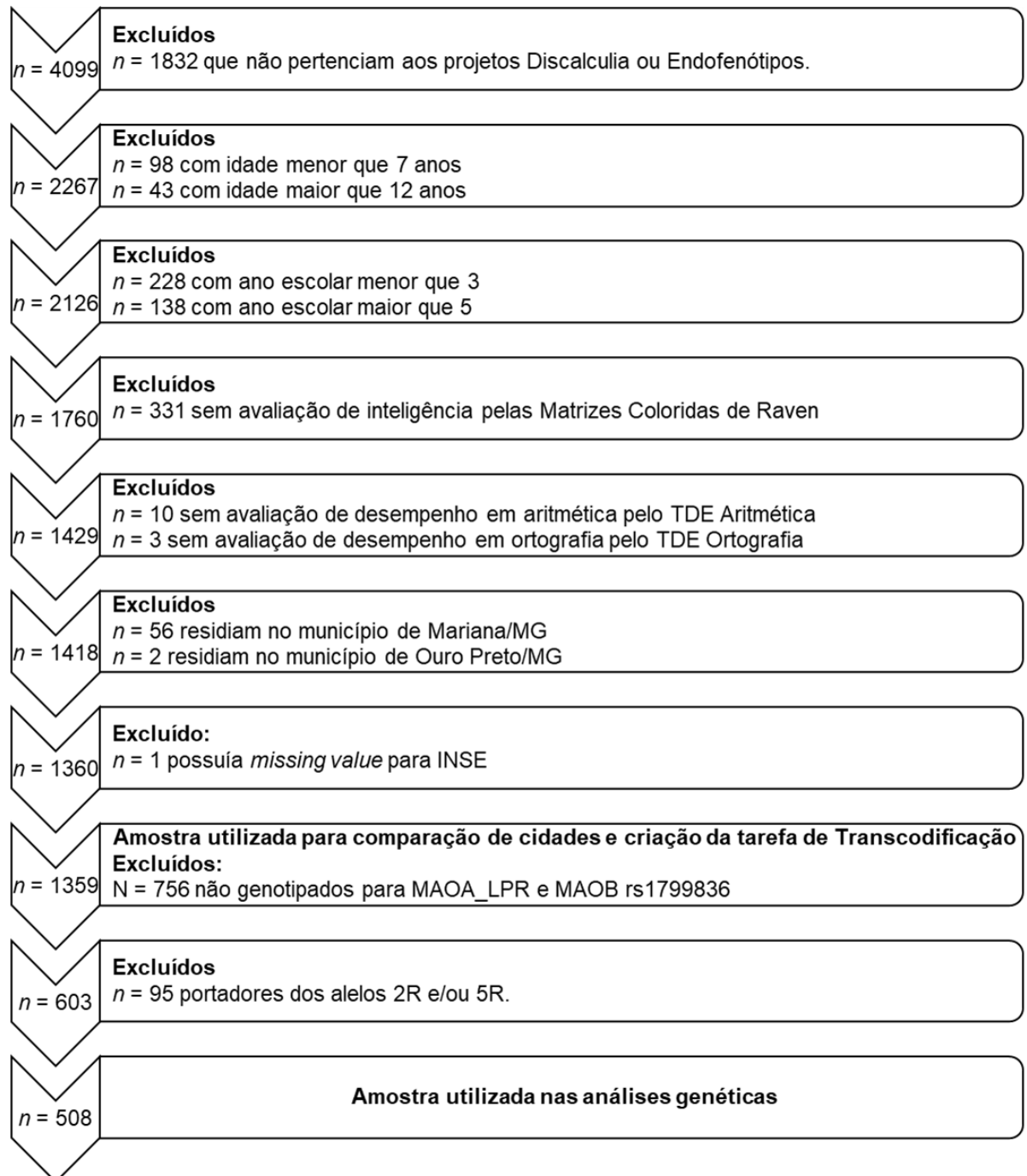
Uma síntese dos instrumentos utilizados na avaliação, com as respectivas referências bibliográficas, está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 - Instrumentos Neuropsicológicos e Socioeconômicos

Construto	Instrumento	Referências
Habilidade cognitiva geral	Matrizes Coloridas Progressivas de Raven	Angelini <i>et al</i> , 1999
	TDE Aritmética	Gomides <i>et al</i> , 2021
	TDE Ortografia	Gomides <i>et al</i> , 2021
Desempenho escolar	Ditado de numerais arábicos 28 itens	Moura <i>et al</i> , 2013
	Ditado de numerais arábicos 40 itens	Lopes-Silva <i>et al</i> , 2014
	Ditado de numerais arábicos 81 itens	Gomides <i>et al</i> , 2021
Ansiedade matemática	MAQ – subescalas A, B, C e D	Haase <i>et al</i> , 2012
Indicador socioeconômico	Indicador de Nível Socioeconômico (INSE)	INEP, 2015

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4 - Fluxograma de seleção das amostras utilizadas para comparações de médias entre Belo Horizonte e Porto Alegre, para criação da tarefa de Transcodificação e para realizar as análises genéticas.



Fonte: Elaborado pelo autor

Na tabela 1 é apresentado o n para cada uma das variáveis analisadas, considerando o universo de crianças genotipadas.

Tabela 1 - Número de indivíduos que foram genotipados para MAOA_LPR e MAOB rs1799836 por variável estudada

Variável	<i>n</i>
Raven	580
TDE Aritmética	580
TDE Ortografia	580
Transcodificação	576
MAQ	547
INSE	580

Fonte: Elaborado pelo autor

2.3.1 Habilidade cognitiva geral

A habilidade cognitiva geral dos participantes, também definida como inteligência geral, foi avaliada de acordo com a versão padronizada brasileira do Raven (ANGELINI et al., 1999). Nesta tarefa, são apresentadas 36 matrizes coloridas com uma parte ausente. A partir daí, a criança é instruída a selecionar uma dentre seis alternativas que completam a figura.

2.3.2 Desempenho escolar

Para avaliar o desempenho em matemática e ortografia foi utilizado o TDE (GOMIDES et al., 2021; STEIN, 1994), que consiste em dois subtestes. O subteste aritmética é composto por três problemas matemáticos simples apresentados oralmente (exemplo: qual número é maior, 28 ou 42?) e 45 cálculos aritméticos escritos de complexidade crescente (exemplos, muito fácil: $4 - 1$; fácil: $1230 + 150 + 1620$; intermediário: $823 * 96$; difícil: $3/4 + 2/8$). O subteste de ortografia é composto pelo ditado de 34 palavras e pela escrita do próprio nome. O objetivo é avaliar não apenas a ortografia, mas também a correlação grafema-fonema (GIACOMONI et al., 2015). Para ambas as escalas, os resultados foram padronizados por meio de *Z-score* padronizado de acordo com as normas descritas em OLIVEIRA-FERREIRA et al (2012) e GOMIDES et al (2021).

Por fim, a variável de Ditado de Numerais Arábicos de Numerais Arábicos (daqui em diante, Transcodificação) foi criada a partir de três diferentes tarefas de

Transcodificação. O primeiro (MOURA et al., 2013) consiste em 28 itens de até quatro dígitos. Os números foram ditados pelo aplicador e o participante deveria escrever os números ditados em sua forma arábica. Os resultados desse teste foram transformados em *Z-scores* padronizados por ano escolar. O segundo teste (LOPES-SILVA et al., 2014) consiste em três números de um dígito (por exemplo: 7 = sete), nove números de 2 dígitos (por exemplo: 50 = cinquenta), 10 números de três dígitos (por exemplo: 644 = seiscentos e quarenta e quatro) e 18 números de quatro dígitos (por exemplo: 2256 = dois mil duzentos e cinquenta e seis), consistindo num total de 40 itens. Os resultados desse teste foram transformados em *Z-scores* padronizados por ano escolar. O terceiro teste (GOMIDES et al., 2021) possui um total de 81 itens, também de até quatro dígitos de crescente complexidade. A complexidade dos itens em todos os testes segue as regras do modelo ADAPT (BARROUILLET et al., 2004). Finalmente, a variável Transcodificação usada neste estudo foi composta a partir do cômputo dos *Z-scores* dos três testes utilizados ao longo das coletas. É importante destacar que não há sobreposição de testes nos participantes, ou seja, cada um dos participantes realizou apenas uma das três tarefas de Transcodificação.

2.3.3 Ansiedade Matemática

As dimensões afetivas e cognitivas da AM foram avaliadas utilizando a *Math Anxiety Questionnaire* (MAQ), (ANEXO D). A MAQ foi adaptada e validada para a população brasileira (HAASE et al., 2012; WOOD et al., 2012). A MAQ assume que a AM é um construto multidimensional, de modo que as subescalas A e B avaliam a dimensão cognitiva, enquanto as subescalas C e D avaliam o componente afetivo da AM. Essas dimensões são correlatas, porém independentes. Quanto maior o score, maior o nível de AM. Os itens deste questionário são apresentados em quatro tipos de questões: “Qual bom você é...”, “O quanto você gosta...”, “O quão feliz ou infeliz você fica se você tem problemas com...” e “Quão preocupado você fica se você tem problemas com...”. Cada questão é respondida de acordo com seis diferentes situações relacionadas com matemática: matemática em geral, cálculos fáceis, cálculos difíceis, cálculos escritos, cálculos mentais e dever de casa de matemática. As respostas são fornecidas de acordo com uma escala Likert de 5 pontos (de 1 a 5), de modo que quanto maior a pontuação, maior a intensidade de sentimentos negativos em relação à matemática. Por fim, os itens se associam com quatro subescalas: MAQ-A –

Autoeficácia; MAQ-B – Atitudes frente à matemática; MAQ-C – Infelicidade frente à matemática; e, MAQ-D – Ansiedade frente à matemática. Os scores brutos foram convertidos em *Z-scores* padronizados de acordo com o ano escolar, utilizando-se as médias e desvios-padrão dos integrantes dos projetos Discalculia do Desenvolvimento em Crianças em Idade Escolar e Endofenótipos das Dificuldades de Aprendizagem da Matemática.

2.3.4 Indicador socioeconômico

O INSE (INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA (INEP), 2015) é um indicador que avalia o nível socioeconômico médio das escolas públicas brasileiras, desenvolvido pelo INEP. Neste estudo foi utilizado o INSE 2015, criado a partir dos dados obtidos do Sistema de Avaliação da Educação Básica e do Exame Nacional do Ensino Médio, correspondendo ao período de coleta de boa parte da amostra.

O indicador é composto por 19 itens (ANEXO E), que avaliam o nível de rendimento familiar e o nível educacional dos pais e/ou responsáveis. Por fim, a partir dos 19 itens, os indivíduos são agrupados em oito níveis, conforme o nível socioeconômico: nível I – até 20; nível II – 20 a 40; nível III – 40 a 48; nível IV – 48 a 56; nível V – 56 a 65; nível VI – 65 a 76; nível VII – 76 a 84; e nível VIII – acima de 84. Como os níveis das extremidades não foram amostrados no presente estudo, esta variável foi categorizada em apenas três níveis (ver 2.5).

2.4 GENOTIPAGEM E ANÁLISES GENÉTICAS

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de amostras de saliva por meio de um método utilizando proteinase K e precipitação salina (adaptado de AIDAR; LINE, 2007; MILLER; DYKES; POLESKY, 1988). A pureza e concentração do DNA extraído foi avaliada por meio de um espectrofotômetro Nanodrop™. A concentração foi determinada em ng/uL e a pureza a partir das razões de absorção dos comprimentos de onda de 260/280 e 260/230 nm. A extração e a quantificação do DNA foram realizadas por diversos alunos do Laboratório de Genética Humana e Médica (LGHM)

da UFMG. Tanto a genotipagem do polimorfismo MAOA_LPR, quanto do polimorfismo rs1799836, foram realizadas pela Dra. Fernanda Caroline dos Santos.

2.4.1 Genotipagem e análise do polimorfismo MAOA_LPR

O polimorfismo MAOA_LPR foi genotipado utilizando PCR (*polymerase chain reaction*) convencional seguida de análise em eletroforese capilar. Os *primers* foram obtidos da literatura (SABOL; HU; HAMER, 1998) e estão descritos no Quadro 3. A reação de PCR foi padronizada conforme a tabela 2 e quadro 4. Os fragmentos foram analisados por eletroforese capilar em um sequenciador automático de DNA ABI 3730 (*Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA*), utilizando o software Applied Biosystems® Sizing Analysis, módulo Peak Scanner, versão 3.0.

Quadro 3 - *Primers* utilizados nas genotipagens dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836

Polimorfismo	Primer	Sequência	Fragmento (pb)
MAOA_LPR	Forward	5'-/56-FAM/CCCAGGCTGCTCCAGAAACATG-3'	183-373
	Reverse	5'-GTTTCGGGACCTGGGCAGTTGT-3'	
MAOB rs1799836 (sequenciamento)	Forward	5'-TGACTGCCAGATTTTCATCCTCT-3'	211
	Reverse	5'-AAAGACCTTTTGGCGCCTC-3'	
MAOB rs1799836 (HRM)	Forward	5'-ACACACTGGCAAATAGCAAAA-3'	43
	Reverse	5'-GCAGATTAGAAGAAAGATGGTGT-3'	

Fonte: Adaptado de Santos, 2019.

A tabela 2 apresenta os reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo MAOA_LPR.

Tabela 2 - Reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo MAOA_LPR

Reagente	Volume/quantidade
DNA	50 ng
Primer F	10 pmol
Primer R	10 pmol
Taq polimerase	1 U
5x Buffer	5 uL
DMSO 100%	2 uL
dNTP	20 mM

Reagente	Volume/quantidade
Água milli-Q	<i>q.s.p.</i>
Volume final	25 uL

Fonte: Adaptado de Santos, 2019

O quadro 4 apresenta os ciclos da reação de PCR para o polimorfismo MAOA_LPR.

Quadro 4 - Reação de PCR do polimorfismo MAOA_LPR

Etapa	Temperatura	Tempo	Ciclos
Desnaturação inicial	94°C	5 min.	1
Desnaturação	94°C	30 seg.	
Anelamento	56°C	20 seg.	25
Extensão	72°C	30 seg.	
Extensão final	72°C	5 min.	1

Fonte: Adaptado de Santos, 2019

Conforme descrito anteriormente, o polimorfismo MAOA_LPR possui um caráter multialélico, com pelo menos cinco alelos bem caracterizados na literatura. Os participantes com o alelo 2R foram excluídos da análise devido à baixa frequência na amostra e na população. Os participantes com o alelo 5R pelo mesmo motivo e também por não haver consenso na literatura acerca da atividade enzimática da proteína produzida por esse alelo. Assim, os alelos foram categorizados em grupos de acordo com a atividade enzimática predita: alelos MAOA-L (MAOA_LPR*3R) e MAOA-H (MAOA_LPR*3.5 e MAOA_LPR*4). Os genótipos, portanto, são indicados como MAOA-L/- ou MAOA-H/- nos meninos e MAOA-H/H, H/L ou L/L nas meninas.

2.4.2 Genotipagem e análise do polimorfismo MAOB rs1799836

As genotipagens do polimorfismo MAOB rs1799836 foram realizadas através de *High Resolution Melting* (HRM), com uso do kit MeltDoctor™ HRM Reagent Kit (Thermo Fisher), de acordo com o protocolo do fabricante. Os primers foram desenhados no software uDesign 1.0 (DWIGHT; PALAIS; WITTEWER, 2013) (Quadro 3). Os controles positivos para cada alelo/genótipo foram gerados utilizando-se sequenciamento de Sanger e os *primers* foram desenhados utilizando-se o software Primer3

(UNTERGASSER et al., 2012). Na tabela 3, são apresentados os reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo *MAOB* rs1799836.

Tabela 3 - Reagentes utilizados na genotipagem do polimorfismo *MAOB* rs1799836

Reagente	Volume
MeltDoctor™ HRM Master Mix	10 µL
Primer F (5 µM)	1,2 µL
Primer R (5 µM)	1,2 µL
DNA (20 ng/µL)	1,0 µL
Água deionizada	6,6 µL
Total	20 µL

Fonte: elaborado pelo autor, com base nos dados gerados por Santos, 2019

O quadro 5 apresenta os ciclos da reação de HRM do polimorfismo *MAOB* rs1799836.

Quadro 5 - Reação de HRM do polimorfismo *MAOB* rs1799836

Etapa	Passo	Temperatura	Tempo
<i> Holding </i>	Ativação da enzima	95° C	10 min.
Ciclagem (40 ciclos)	Desnaturação	95° C	15 seg.
	Anelamento/extensão	60 °C	1 min.
Curva de <i>melting</i> /dissociação	Desnaturação	95 °C	10 seg.
	Anelamento	60 °C	1 min.
	<i>High resolution melting</i>	95° C	15 seg.
	Anelamento	60 °C	15 seg.

Fonte: elaborado pelo autor, com base nos dados gerados por Santos, 2019

2.4.3 Diferenças de médias para inteligência, desempenho escolar e ansiedade matemática entre Belo Horizonte e Porto Alegre

Em um estudo prévio do nosso grupo foram identificadas diferenças muito significativas nos padrões de desempenho entre os estudantes de Belo Horizonte e Porto Alegre, com pior desempenho em Porto Alegre (SANTOS, 2019), mas as razões destas diferenças não foram investigadas naquele estudo. Para investigar possíveis causas da diferença entre cidades, introduzimos no presente estudo uma variável representando nível socioeconômico, o INSE. Refazendo as análises exploratórias,

conseguimos elaborar duas hipóteses para explicar essas diferenças. A primeira hipótese diz respeito ao fato da amostra de Porto Alegre possuir apenas crianças matriculadas nos 3º e 4º anos escolares, enquanto a amostra de Belo Horizonte possui crianças matriculadas do 3º ao 5º ano escolar. A segunda hipótese, propõe que essas diferenças seriam causadas por diferenças de nível socioeconômico das amostras coletadas nestas duas cidades. Havia ainda a possibilidade de um efeito de interação entre ano escolar e nível socioeconômico. Assim, foram realizadas Análises de Variância de uma via utilizando o INSE, o ano escolar e a cidade como fatores para investigar se uma das hipóteses seria capaz de explicar essas diferenças. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando *p-value* do valor de F foi $\leq 0,05$.

2.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Conforme descrito na nota técnica referida acima, o INSE é estratificado em oito níveis. A amostra selecionada a partir do banco de dados compreende indivíduos com valores entre 47,98 e 63,94, o que corresponderia aos níveis III, IV e V. Devido à baixa frequência de estudantes no nível III, foi realizada uma subdivisão em grupos próprios para a amostra: grupo 1 – até 55; grupo 2 – 55 até 60; grupo 3 – acima de 60.

Para se realizar as análises de interação por meio da MB-MDR, decidiu-se criar variáveis categóricas para cada um dos testes com base nos percentis 25 ou 75. A variável TDE Geral foi criada a partir dos resultados nos testes do TDE Aritmética e TDE Ortografia: os controles foram considerados aqueles cujo *Z-score* estiver acima do percentil 25 em ambos os testes. Foram classificados como “caso” aqueles indivíduos cujo *Z-score* estiver abaixo do percentil 25 em um dos testes ou em ambos os testes (TDE Aritmética e TDE Ortografia). Para Transcodificação, também foi utilizado o percentil 25, sendo as crianças abaixo deste percentil classificadas como tendo dificuldade de transcodificação. Por sua vez, para as escalas da MAQ foi utilizado o percentil 75 como ponto de corte, sendo as crianças abaixo deste percentil consideradas típicas e as crianças acima desse percentil, sintomáticas.

2.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se o *software* IBM SPSS Statistics para Windows, versão 28 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) e no *software* R, versão 4.2.2 (R Core Team). As análises estatísticas foram realizadas em quatro etapas.

Na primeira etapa, foi realizada a análise exploratória da amostra e avaliadas as correlações entre as variáveis dependentes, analisadas para a amostra total com ambos os sexos ($n = 1359$) e na amostra total estratificada por sexo ($n = 1359$), utilizando-se a correlação de Pearson. As correlações foram consideradas estatisticamente significativas quando $p\text{-value} \leq 0,05$. Também foram avaliadas eventuais diferenças entre a amostra de Belo Horizonte e Porto Alegre, tendo como variáveis dependentes o Raven, o TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-A, MAQ-B, MAQ-C e MAQ-D. Foram realizados testes- t de Student com o objetivo de avaliar as diferenças de médias entre as duas cidades, tendo como critério para significância $p\text{-value} \leq 0,05$. As variáveis, que apresentarem diferenças estatisticamente significativas, foram submetidas a análises de variância, tendo como variáveis independentes o ano escolar e o INSE, além da cidade. Foram considerados estatisticamente significativos os efeitos que tiveram $p\text{-value}$ da estatística F $\leq 0,05$. Por fim, as diferenças de sexo para cada uma das variáveis foram analisadas utilizando-se teste- t de Student. As diferenças entre os sexos foram consideradas estatisticamente significativas quando $p\text{-value} \leq 0,05$.

Na segunda etapa, foram realizadas análises para verificar se a distribuição dos genótipos seguia o princípio do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). Considerando a presença de apenas um alelo nos genótipos dos indivíduos do sexo masculino, a análise do EHW foi realizada utilizando-se as frequências alélicas dos meninos para se calcular as frequências genotípicas esperadas nas meninas. Essas frequências genotípicas esperadas, por sua vez, foram comparadas com as frequências genotípicas observadas nas meninas por meio de um teste de chi-quadrado (X^2) de Pearson. As frequências esperadas foram calculadas no site Science Primer, enquanto o chi-quadrado de Pearson foi calculado no IBM SPSS Statistics. As amostras foram consideradas em EHW quando $p\text{-value} > 0,05$. Além do cálculo do EHW, nessa etapa também foi analisado o desequilíbrio de ligação (LD, do Inglês,

linkage disequilibrium) entre os dois polimorfismos, onde a fase de ligação dos dois *loci* foi testada na amostra dos meninos por χ^2 , usando-se as frequências haplotípicas observadas. Os polimorfismos foram considerados em desequilíbrio de ligação quando $p\text{-value} < 0,05$. Por fim, para se avaliar as diferenças entre indivíduos homozigotos e hemizigotos, foi empregado um teste-*t* de Student para cada um dos pares de genótipos em função das variáveis dependentes analisadas (Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, Transcodificação, MAQ-A, MAQ-B, MAQ-C e MAQ-D): MAOA_LPR H/H x H/-; MAOA_LPR L/L x L/-; rs1799836 A/A x A/-; rs1799836 G/G x G/-.

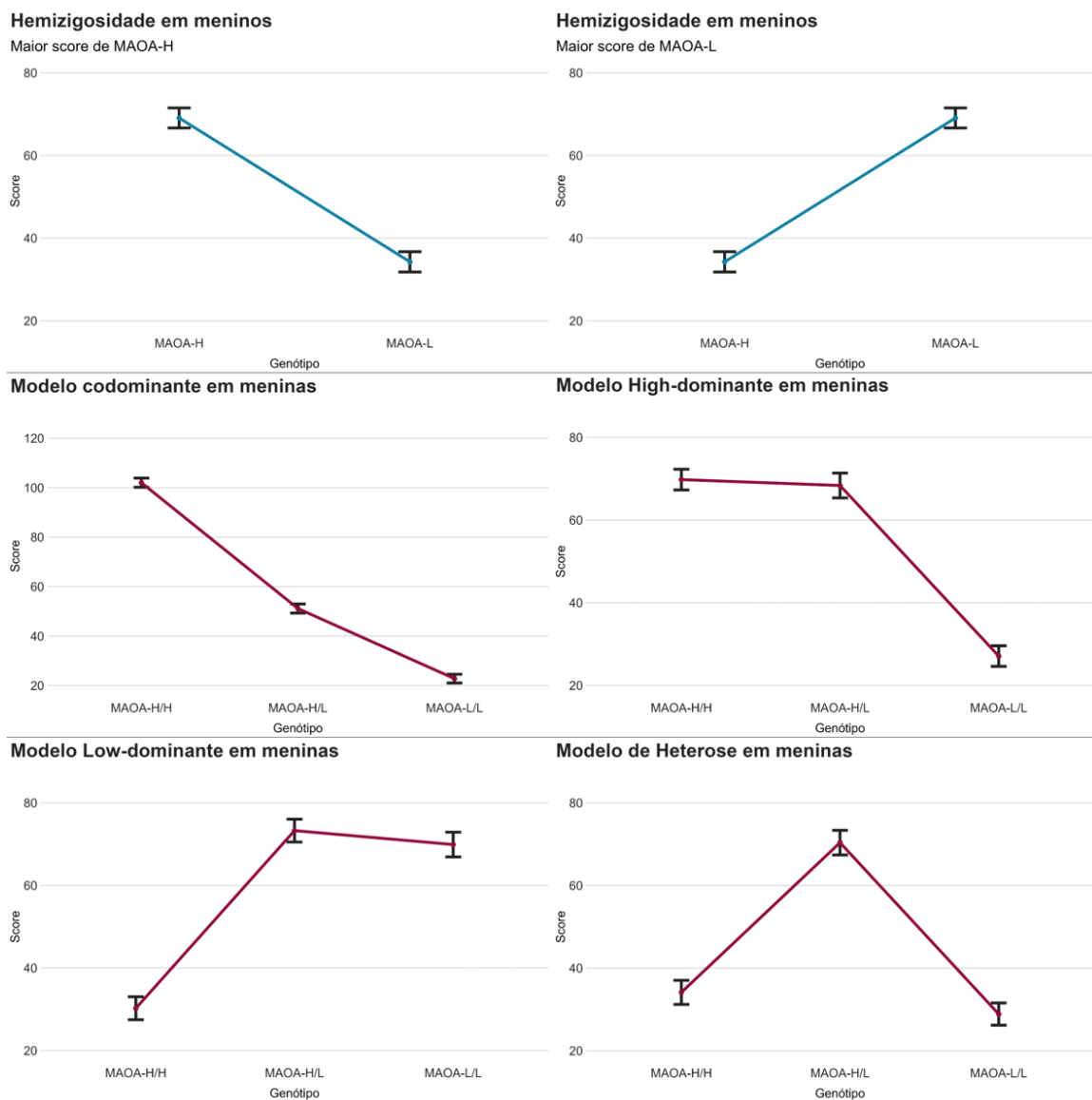
Na terceira etapa, foram realizadas análises exploratórias por meio de análise de variância de uma via (One-Way ANOVA) utilizando-se o genótipo como fator, e de duas vias (Two-Way ANOVA) utilizando-se genótipo e sexo como fator, e por meio de análise de covariância (ANCOVA), onde INSE e Raven foram inseridos como covariáveis (quando Raven foi a variável dependente, apenas o INSE foi inserido no modelo como covariável). Tanto na ANOVA, quanto na ANCOVA, Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-A, MAQ-B, MAQ-C e MAQ-D foram inseridas como variáveis dependentes. O objetivo dessas análises foi identificar o modelo genotípico, que melhor explica os possíveis efeitos dos genótipos. Esses modelos são definidos de acordo com as relações entre os alelos. No modelo aditivo (ou codominante), os três genótipos são analisados separadamente. Nos modelos de dominância, o genótipo heterozigoto foi agrupado a um dos homozigotos. Existe ainda o modelo de heterose, que não foi analisado neste estudo.

Os genes *MAOA* e *MAOB* mapeiam no cromossomo X, o que implica na não existência de indivíduos heterozigotos no sexo masculino. Formalmente, um teste de heterose pode ser realizado considerando-se apenas os indivíduos do sexo feminino. Nós testamos estes modelos, mas o tamanho amostral não permite detectar diferenças. O teste do modelo de heterose usando-se a amostra de ambos os sexos implicaria em uma classe composta apenas por meninas, as heterozigotas, sendo comparada com outra, composta por indivíduos de ambos os sexos. Conseqüentemente, não existe uma discussão na literatura sobre usar ou não este modelo com ambos os sexos em relação ao cromossoma X. Ainda assim, neste estudo, o modelo de heterose foi testado e nunca foi o modelo mais significativo

(resultados não mostrados). Consequentemente, optou-se por não considerar os modelos de heterose reunindo os indivíduos de ambos os sexos.

Os modelos genotípicos para os polimorfismos analisados neste estudo foram: MAOA_LPR Aditivo (H/H vs. H/L vs. L/L); MAOA_LPR High-dominante (H/H + H/L vs. L/L); MAOA_LPR Low-dominante (H/H vs. H/L + L/L); MAOB rs1799836 Aditivo (A/A vs. A/G vs. G/G); MAOB rs1799836 A-dominante (A/A + A/G vs. G/G); e MAOB rs1799836 G-dominante (A/A vs. A/G + G/G). A figura 5 apresenta uma representação hipotética dos diferentes modelos genotípicos possíveis, utilizando-se o polimorfismo MAOA_LPR como exemplo.

Figura 5 - Exemplificação teórica de modelos genotípicos para genes localizados no cromossomo X



Fonte: Elaborado pelo autor

A homogeneidade de variância foi avaliada por meio do teste de Levene. Quando houve a presença de heterogeneidade de variância entre os grupos, foi solicitada a correção de Welch e avaliação de *post-hoc* por meio do teste de Games-Howell (GAMES; HOWELL, 1976). Considerando a homogeneidade de variâncias entre os grupos, o teste *post-hoc* utilizado foi o teste de comparações múltiplas de Tukey.

Por fim, na quarta e última etapa, foram realizadas as análises de interação por meio da MB-MDR. Essas análises foram realizadas no software R, versão 4.2.2 (*R CORE TEAM, 2022*), utilizando o pacote *mbmdr* 2.6 (URREA et al., 2012). A MB-MDR é um método estatístico que permite identificar interações gene-gene com um fenótipo específico, com a possibilidade de se inserir covariáveis nos modelos. Nessas análises, foi utilizado a classificação TDE Geral. Para se selecionar covariáveis, que afetam significativamente as variáveis resposta analisadas nos modelos da MB-MDR, foram realizados modelos de regressão logística. Para cada um dos fenótipos (TDE Aritmética, TDE Ortografia, Transcodificação e MAQs) foi inserida como variável resposta o Raven. O ano escolar e o INSE foram incluídos como covariável em todos os modelos MB-MDR devido às evidências de impacto dessas variáveis nos fenótipos analisados. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p\text{-value} \leq 0,05$.

O procedimento da MB-MDR é realizado em três passos:

No primeiro passo da MB-MDR, cada uma das combinações genotípicas é atribuída a uma das três categorias de risco: alto, baixo ou não informante/não significativo. Essa classificação é feita por meio do valor de beta da regressão da comparação dos *scores* dos indivíduos com genótipo em questão com os demais indivíduos. Neste primeiro passo, o *threshold* de significância foi definido como $p\text{-value} \leq 0,10$. A direção do beta determina a classificação como alto ($OR \geq 0$) ou baixo ($OR \leq 0$) riscos. A classificação como não informativo/não significativo ocorre quando $p\text{-value} > 0,10$. No segundo passo, utilizando-se os $p\text{-values}$ e a estatística de Wald, as combinações são classificadas em alto risco ($p\text{-value} \leq 0,05$ e $Wald \geq 0,1$), baixo risco ($p\text{-value} \leq 0,05$ e $Wald \geq 0,1$) ou não significativa ($p\text{-value} > 0,05$). Por fim, no terceiro e último passo são realizadas as correções para múltiplas testagens. As

análises de interação foram realizadas sem se considerar modelo genotípico, em cada sexo separadamente.

3 RESULTADOS

3.1 ANÁLISES EXPLORATÓRIAS

3.1.1 Estatística descritiva e correlações

Foram selecionadas 1359 crianças da amostra populacional geral (ou seja, genotipadas ou não) com idade entre 7 e 12 anos, cursando do 3º ao 5º ano escolar, sendo 45,7% meninos e 54,3% meninas. Dessas 1359 crianças, 33,4% estavam matriculadas no 3º ano, 43,9% no 4º ano e 22,7% no 5º ano. A distribuição detalhada das amostras geral e genotipada se encontra na tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição das amostras geral e genotipada para os polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836

Amostra geral			Amostra genotipada		
Idade (anos)	<i>n</i>	%	Idade (anos)	<i>n</i>	%
7	44	3,2	7	15	2,6
8	309	22,7	8	127	21,9
9	542	39,9	9	269	46,4
10	347	25,5	10	131	22,6
11	104	7,7	11	32	5,5
12	13	1,1	12	6	1,0
Total	1359	100,0	Total	580	100,0
Ano escolar (ano)	<i>n</i>	%	Ano escolar (ano)	<i>n</i>	%
3º	454	33,4	3º	180	31,0
4º	597	43,9	4º	312	53,8
5º	398	22,7	5º	88	15,2
Total	1359	100,0	Total	580	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor

As correlações entre as variáveis foram calculadas, tanto na amostra total com ambos os sexos (Tabela 5) quanto na amostra total estratificada por sexo (Tabela 6). Na amostra com ambos os sexos, os resultados do Raven se correlacionaram com todas as variáveis escolares (entre $r = 0,310$ e $r = 0,333$) e com a MAQ-A ($r = -0,150$). Todas as variáveis de desempenho escolar apresentaram correlação entre si, variando entre $r = 0,527$ e $r = 0,608$. A escala MAQ-A se correlacionou com todas as variáveis de

desempenho escolar (entre $r = -0,341$ e $r = -0,249$). A MAQ-B se correlacionou com TDE Aritmética ($r = -0,203$), Transcodificação ($r = -0,140$) e com todas as demais escalas da MAQ ($r = 0,255$ para MAQ-D, $r = 0,389$ para MAQ-C e $r = 0,556$ para MAQ-A). Além da MAQ-A e MAQ-B, a MAQ-C também se correlacionou com a MAQ-D ($r = 0,620$). Por fim, a MAQ-D se correlacionou com Transcodificação ($r = -0,101$). As correlações entre MAQ-D e TDE Aritmética e entre MAQ-D e Transcodificação foram significativas no nível $p\text{-value} < 0,05$. As demais correlações apresentadas como estatisticamente significativas tiveram $p\text{-value} < 0,01$.

Nas correlações estratificadas por sexo, foi observado um padrão semelhante ao das correlações gerais. As seguintes correlações estatisticamente significativas foram observadas. Conforme esperado, em ambos os sexos a inteligência, medida pelo Raven, apresentou correlação com todas as variáveis de desempenho escolar ($r = 0,276$ com TDE Aritmética, $r = 0,224$ com TDE Ortografia e $r = 0,275$ com Transcodificação, nos meninos; $r = 0,381$ com TDE Aritmética, $r = 0,400$ com TDE Ortografia e $r = 0,325$ com Transcodificação, nas meninas). A inteligência ainda se correlacionou com a MAQ-A nos meninos ($r = -0,178$). As variáveis de desempenho escolar apresentaram correlação entre si em ambos os sexos (r entre 0,522 e 0,656 nas meninas e entre 0,552 e 0,590 nos meninos). Por fim, a MAQ-A se correlacionou com TDE Aritmética ($r = -0,339$; $r = -0,354$), TDE Ortografia ($r = -0,296$; $r = -0,220$) e Transcodificação ($r = -0,277$; $r = -0,273$) nas meninas e nos meninos, respectivamente. Nas meninas, a MAQ-B se correlacionou com TDE Aritmética ($r = -0,182$), Transcodificação ($r = -0,130$), MAQ-A ($r = 0,601$), MAQ-C ($r = -0,392$) e MAQ-D ($r = 0,266$). Considerando apenas os meninos, a MAQ-B também se correlacionou com TDE Aritmética ($r = -0,232$), Transcodificação ($r = -0,156$), MAQ-A ($r = 0,512$), MAQ-C ($r = 0,388$) e MAQ-D ($r = 0,552$). Por fim, a MAQ-D se correlacionou com TDE Ortografia ($r = -0,121$) e Transcodificação ($r = -0,124$) nas meninas. Nos meninos, a correlação entre MAQ-B e Transcodificação tiveram $p\text{-value} < 0,05$, enquanto as demais tiveram $p\text{-value} < 0,01$. Por fim, nas meninas as correlações entre MAQ-D e Ortografia, MAQ-D e Transcodificação e MAQ-B e Transcodificação tiveram $p\text{-value} < 0,05$, enquanto as demais tiveram $p\text{-value} < 0,01$.

Tabela 5 - Correlação de Pearson calculada entre as variáveis analisadas utilizando a amostra total em ambos os sexos (n = 1359).

	Raven	TDE Aritmética	TDE Ortografia	Transco- dificação	MAQ-A	MAQ-B	MAQ-C	MAQ-D
Raven	-	0,333**	0,310**	0,313**	-0,150**	-0.051	-0.011	-0.073
TDE Aritmética		-	0,568**	0,527**	-0,341**	-0,203**	-0.029	-0,103*
TDE Ortografia			-	0,608**	-0,249**	-0.058	0.022	-0.067
Transco- dificação				-	-0,286**	-0,140**	-0.045	-0,101*
MAQ-A					-	0,556**	0,343**	0,260**
MAQ-B						-	0,389**	0,255**
MAQ-C							-	0,620**

Nota: *. A correlação é significativa no nível $p\text{-value} = 0,05$ (2 extremidades). **. A correlação é significativa no nível $p\text{-value} = 0,01$ (2 extremidades).

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 6 - Correlação de Pearson calculada entre as variáveis analisadas separadamente conforme o sexo utilizando a amostra total (n = 1359)

	Raven	TDE Aritmética	TDE Ortografia	Transco- dificação	MAQ-A	MAQ-B	MAQ-C	MAQ-D
Raven	-	0,276**	0,224**	0,275**	-0,178**	-0.071	-0.069	-0.060
TDE Aritmética	0,381**	-	0,566**	0,552**	-0,354**	-0,232**	-0.033	-0.104
TDE Ortografia	0,400**	0,572**	-	0,590**	-0,220**	-0.034	0.070	-0.012
Transco- dificação	0,325**	0,522**	0,656**	-	-0,273**	-0,156*	0.042	-0.041
MAQ-A	-0.107	-0,339**	-0,296**	-0,277**	-	0,512**	0,287**	0,201**
MAQ-B	-0.032	-0,182**	-0.080	-0,130*	0,601**	-	0,388**	0,243**
MAQ-C	0.033	-0.027	-0.015	-0.096	0,386**	0,392**	-	0,552**
MAQ-D	-0.071	-0.104	-0,121*	-0,124*	0,292**	0,266**	0,668**	-

Nota: Azul acima da diagonal: correlações para meninos. Vermelho abaixo da diagonal: correlações para meninas. *. A correlação é significativa no nível p -value = 0,05 (2 extremidades). **. A correlação é significativa no nível p -value = 0,01 (2 extremidades).

Fonte: Elaborado pelo autor

3.1.2 Belo Horizonte vs. Porto Alegre

Testes-*t* de Student foram realizados para avaliar diferenças de médias entre cidades para Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-A, MAQ-B, MAQ-C e MAQ-D. Por meio do testes *t*, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no Raven entre Belo Horizonte ($\bar{x} = 0,72$, $\sigma = 0,80$) e Porto Alegre ($\bar{x} = 0,87$, $\sigma = 0,81$) ($t_{(1357)} = -2,340$, $p\text{-value} = 0,019$). No TDE Aritmética também foram encontradas diferenças entre Belo Horizonte ($\bar{x} = -0,02$, $\sigma = 1,05$) e Porto Alegre ($\bar{x} = -0,25$, $\sigma = 0,81$) ($t_{Welch(241,44)} = 3,287$, $p\text{-value} = 0,001$). Assim como o TDE Aritmética, as diferenças entre Belo Horizonte e Porto Alegre para o TDE Ortografia foram estatisticamente significativas (Belo Horizonte: $\bar{x} = -0,01$, $\sigma = 1,03$; Porto Alegre: $\bar{x} = -0,21$, $\sigma = 1,04$) ($t_{(1357)} = 2,312$, $p\text{-value} = 0,021$). As escalas MAQ-A e MAQ-B não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre Belo Horizonte e Porto Alegre. Por outro lado, a média de Belo Horizonte ($\bar{x} = 0,13$, $\sigma = 1,02$) foi significativamente maior que a de Porto Alegre ($\bar{x} = -0,65$, $\sigma = 0,72$) ($t_{Welch(279,73)} = 10,679$, $p\text{-value} < 0,001$) para MAQ-C. Finalmente, a MAQ-D também apresentou diferenças significativas entre Belo Horizonte ($\bar{x} = 0,12$, $\sigma = 0,99$) e Porto Alegre ($\bar{x} = -0,51$, $\sigma = 0,83$) ($t_{Welch(239,51)} = 7,910$, $p\text{-value} < 0,001$).

Dentre as variáveis analisadas, apenas Raven e TDE Ortografia não apresentaram resultado estatisticamente significativo no teste de homogeneidade de variâncias de Levene ($p\text{-value} > 0,05$) e apenas MAQ-A e MAQ-B não apresentaram diferenças de médias entre Belo Horizonte e Porto Alegre (Tabela 7).

Assim, foram realizadas análises de variância para avaliar se o ano escolar e o nível socioeconômico, medido pelo INSE, em conjunto com a cidade, eram capazes de explicar as diferenças de média entre Belo Horizonte e Porto Alegre para Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-C e MAQ-D (Tabela 8).

Tabela 7 - Comparações de médias entre Belo Horizonte e Porto Alegre (Teste-t de Student)

Variável	Cidade	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	<i>t</i>	<i>p-value</i>
Raven	Belo Horizonte/MG	1197	-2,20	2,62	0,72	0,80	-2,340	0,019
	Porto Alegre/RS	162	-2,29	3,26	0,87	0,81		
TDE Aritmética*	Belo Horizonte/MG	1197	-3,63	3,72	-0,02	1,05	3,287	0,001
	Porto Alegre/RS	162	-3,07	1,88	-0,25	0,81		
TDE Ortografia	Belo Horizonte/MG	1197	-4,01	1,92	-0,01	1,03	2,312	0,021
	Porto Alegre/RS	162	-3,12	1,67	-0,21	1,04		
MAQ-A*	Belo Horizonte/MG	628	-2,10	3,94	-0,01	1,06	-1,166	0,245
	Porto Alegre/RS	142	-1,86	3,35	0,09	0,87		
MAQ-B*	Belo Horizonte/MG	628	-2,05	3,92	0,00	1,04	-0,475	0,636
	Porto Alegre/RS	142	-1,69	2,79	0,04	0,90		
MAQ-C*	Belo Horizonte/MG	628	-2,35	2,28	0,13	1,02	10,679	<0,001
	Porto Alegre/RS	142	-2,00	1,96	-0,65	0,72		
MAQ-D*	Belo Horizonte/MG	628	-2,49	2,27	0,12	0,99	7,910	<0,001
	Porto Alegre/RS	142	-2,21	1,49	-0,51	0,83		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. Os teste-*t* de Student foram calculados utilizando a amostra total.

Fonte: Elaborado pelo autor

Ao analisar os resultados no teste de Raven, foram detectados efeitos simples de ano escolar ($F_{(2,1347)} = 5,438$, $p\text{-value} = 0,004$) e INSE ($F_{(2,1347)} = 10,489$, $p\text{-value} < 0,001$). A análise detectou efeito de interação apenas entre ano escolar, cidade e INSE ($F_{(1,1347)} = 5,268$, $p\text{-value} = 0,022$). Para o TDE Aritmética, foi detectado efeito simples direto apenas de INSE ($F_{(2,1347)} = 63,87$, $p\text{-value} < 0,001$). As análises de interação entre ano escolar e INSE ($F_{(3,1347)} = 6,897$, $p\text{-value} < 0,001$) e cidade e INSE ($F_{(1,1347)} = 11,00$, $p\text{-value} < 0,001$) foram estatisticamente significativas. Não foi detectada interação estatisticamente significativa entre ano escolar e cidade, nem entre cidade, ano escolar e INSE. O TDE Ortografia, por sua vez, apresentou efeito direto do INSE ($F_{(2,1347)} = 43,61$, $p\text{-value} < 0,001$). Não foram detectados outros efeitos diretos ou de interação. A MAQ-C apresentou efeito de cidade ($F_{(1,1347)} = 72,14$, $p\text{-value} < 0,001$), INSE ($F_{(2,1347)} = 6,523$, $p\text{-value} = 0,002$) e ano escolar ($F_{(2,1347)} = 12,51$, $p\text{-value} < 0,001$). A MAQ-C ainda apresentou efeito de interação entre ano escolar e INSE ($F_{(3,1347)} = 9,944$, $p\text{-value} < 0,001$). Por fim, a MAQ-D apresentou efeito de ano escolar ($F_{(2,1347)} = 5,887$, $p\text{-value} = 0,003$), cidade ($F_{(1,1347)} = 49,64$, $p\text{-value} < 0,001$), INSE ($F_{(2,1347)} = 4,034$, $p\text{-value} = 0,018$) e interação entre ano escolar e INSE ($F_{(3,1347)} = 4,167$, $p\text{-value} < 0,006$).

As diferenças de médias observadas entre Belo Horizonte e Porto Alegre aparecem apenas isoladamente, com as análises de interação entre cidade e INSE e entre cidade e ano escolar não atingindo diferenças estatisticamente significativas. Esses resultados sugerem que as diferenças observadas entre Belo Horizonte e Porto Alegre para as tarefas avaliadas poderiam ser explicadas pela ausência de estudantes no 5º ano escolar e pela presença do Nível III do INSE na amostra de Porto Alegre, resultando numa menor escolaridade e menor nível socioeconômico na amostra de Porto Alegre em comparação com a amostra de Belo Horizonte.

Tabela 8 - Efeitos das diferenças entre as amostras de Belo Horizonte e Porto Alegre

Variável dependente	Origem	<i>F</i>	<i>b</i>	<i>w</i>	<i>p-value</i>	η^2
Raven	Cidade	3,685	2,242		0,055	0,491
	INSE	10,49	12,76		<0,001	0,003
	Ano escolar	5,438	6,617		0,004	0,015
	Cidade*INSE	3,757	2,286	819,6	0,053	0,008
	Cidade*Ano escolar	1,980	1,205		0,160	0,003
	INSE*Ano escolar	1,176	2,417		0,317	0,001
	Cidade*INSE*Ano escolar	5,268	3,205		0,022	0,003
TDE Aritmética	Cidade	0,802	0,733		0,371	0,001
	INSE	63,87	116,8		<0,001	0,087
	Ano escolar	0,174	0,319		0,840	<0,001
	Cidade*INSE	11,00	10,05	1231,3	0,001	0,008
	Cidade*Ano escolar	0,372	0,340		0,542	<0,001
	INSE*Ano escolar	6,897	18,91		<0,001	0,015
	Cidade*INSE*Ano escolar	0,683	0,624		0,409	0,001
TDE Ortografia	Cidade	0,023	0,023		0,879	<0,001
	INSE	43,60	84,96		<0,001	0,061
	Ano escolar	1,159	2,259		0,314	0,002
	Cidade*INSE	0,765	0,745	1312,3	0,382	0,001
	Cidade*Ano escolar	3,679	3,584		0,055	0,003
	INSE*Ano escolar	1,494	4,366		0,214	0,003
	Cidade*INSE*Ano escolar	0,405	0,394		0,525	<0,001

Tabela 8 - Efeitos das diferenças entre as amostras de Belo Horizonte e Porto Alegre (continuação)

Variável dependente	Origem	F	b	w	p-value	η^2
MAQ-C	Cidade	72,14	64,86		<0,001	0,087
	INSE	6,523	11,73		0,002	0,017
	Ano escolar	12,51	22,49		<0,001	0,032
	Cidade*INSE	0,014	0,012	679,8	0,906	<0,001
	Cidade*Ano escolar	0,216	0,194		0,642	<0,001
	INSE*Ano escolar	9,944	26,82		<0,001	0,038
	Cidade*INSE*Ano escolar	0,058	0,052		0,809	<0,001
MAQ-D	Cidade	49,63	45,03		<0,001	0,061
	INSE	4,034	7,319		0,018	0,011
	Ano escolar	5,887	10,68		0,003	0,015
	Cidade*INSE	0,032	0,029	687,7	0,858	<0,001
	Cidade*Ano escolar	0,334	0,303		0,563	<0,001
	INSE*Ano escolar	4,167	11,34		0,006	0,016
	Cidade*INSE*Ano escolar	0,114	0,103		0,736	<0,001

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: Elaborado pelo autor

3.1.3 Diferenças de sexo para as variáveis

Foram testadas diferenças de sexo para cada uma das variáveis analisadas (Tabela 9), (Figura 7). Com exceção da Transcodificação, da MAQ-C e da MAQ-D, todas as demais variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no Teste de Homogeneidade de Variâncias de Levene. Foram observadas diferenças significativas de média entre os sexos para o Raven (masculino: $\bar{x} = 0,86$, $\sigma = 0,73$; feminino: $\bar{x} = 0,71$, $\sigma = 0,74$) ($t_{(578)} = 2,357$, $p\text{-value} = 0,02$), TDE Ortografia (masculino:

$\bar{x} = -0,09$, $\sigma = 0,95$; feminino: $\bar{x} = 0,06$, $\sigma = 0,94$) ($t_{(578)} = -1,964$, $p\text{-value} = 0,05$), Transcodificação (masculino: $\bar{x} = 0,04$, $\sigma = 0,92$; feminino: $\bar{x} = -0,22$, $\sigma = 1,10$) ($t_{\text{Welch}(573,693)} = 3,168$, $p\text{-value} < 0,001$) e MAQ-A (masculino: $\bar{x} = -0,10$, $\sigma = 1,01$; feminino: $\bar{x} = 0,14$, $\sigma = 1,03$) ($t_{(545)} = -2,802$, $p\text{-value} = 0,01$). Na amostra analisada, as meninas apresentaram melhor desempenho em ortografia e uma pior na MAQ-A, quando comparadas com os meninos. Por outro lado, os meninos apresentam maior média no Raven e na Transcodificação, quando comparados com as meninas.

Tabela 9 - Comparações de médias entre sexos (Teste-t de Student)

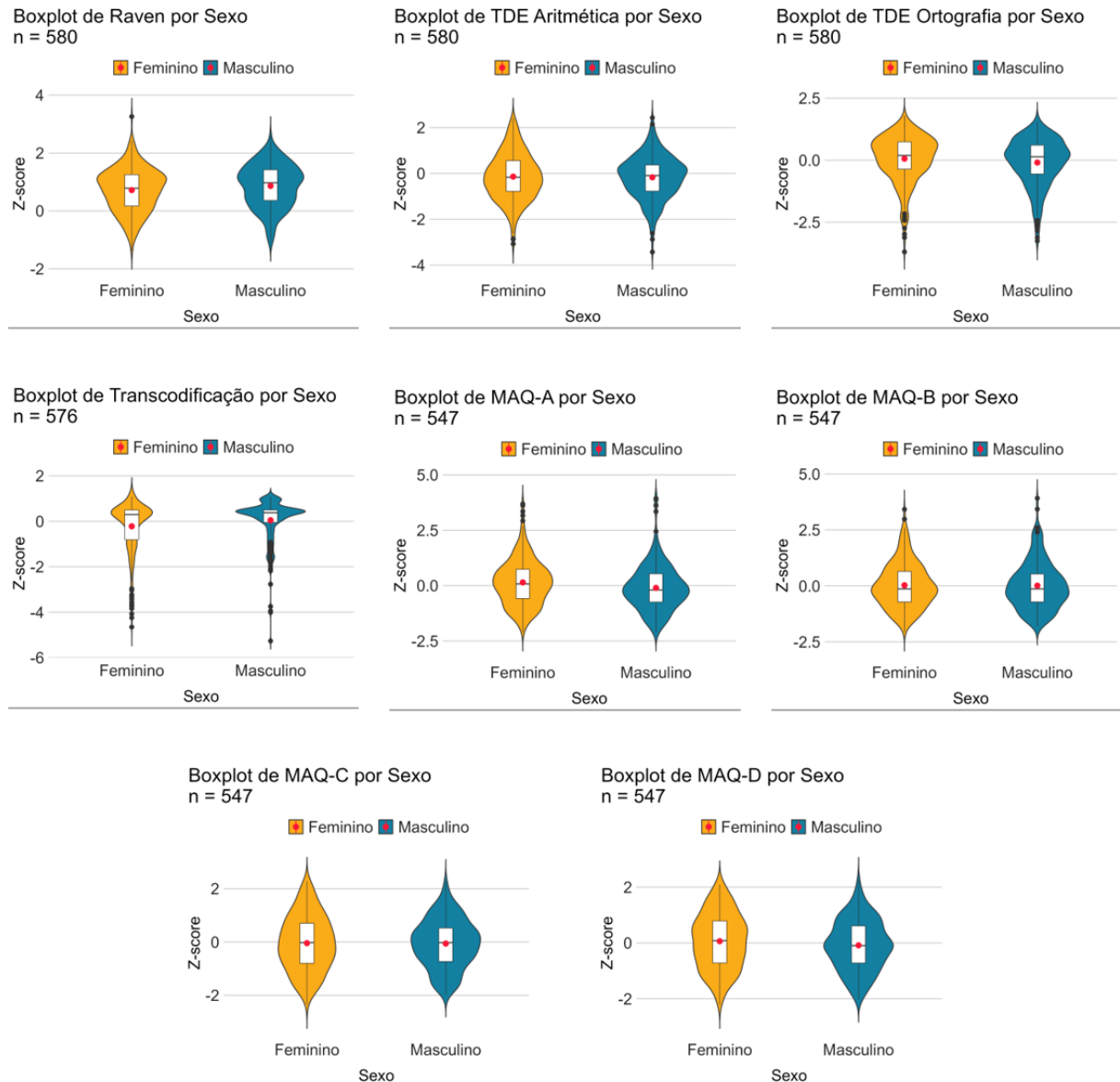
	Sexo	Total n (%)				
Distribuição da amostra	Meninos	263 (45,3)				
	Meninas	317 (54,7)				
Variável	Grupo	n	Média (dp)	t	Diferença da média	p-value
Raven	Meninos	263	0,86 (0,73)	2,36	0,15	0,02
	Meninas	317	0,71 (0,74)			
TDE Aritmética	Meninos	263	-0,16 (0,93)	-0,35	-0,03	0,73
	Meninas	317	-0,13 (1,02)			
TDE Ortografia	Meninos	263	-0,09 (0,95)	-1,96	-0,16	0,05
	Meninas	317	0,06 (0,94)			
Transcodificação*	Meninos	260	0,04 (0,92)	3,17	0,27	<0,001
	Meninas	316	-0,22 (1,10)			
MAQ-A	Meninos	248	-0,10 (1,01)	-2,80	-0,25	0,01
	Meninas	299	0,14 (1,03)			
MAQ-B	Meninos	248	0,01 (1,04)	-0,18	-0,02	0,86
	Meninas	299	0,03 (0,99)			
MAQ-C*	Meninos	248	-0,06 (0,91)	-0,29	-0,02	0,78
	Meninas	299	-0,04 (1,04)			
MAQ-D*	Meninos	248	-0,08 (0,89)	-1,83	-0,15	0,07
	Meninas	299	0,06 (0,99)			

Nota: valores em negrito foram estatisticamente significativos. * Indica variáveis cujo resultado do teste de homogeneidade de variâncias foi estatisticamente significativo. dp = desvio-padrão; t = valor da distribuição t.

Fonte: Elaborado pelo autor

Na figura 6, são apresentados os gráficos em violinos das comparações entre meninos e meninas para Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, Transcodificação e MAQs.

Figura 6 - Distribuição dos fenótipos separados por sexo



Nota: o ponto vermelho indica a média. Os violinos em amarelo representam as meninas, enquanto os violinos em azul representam os meninos.

Fonte: elaborada pelo autor

3.1.4 Frequências genóticas, EHW e desequilíbrio de ligação

As frequências genóticas dos polimorfismos *MAOA_LPR* e *MAOB* rs1799836 na amostra genotipada estão apresentadas nas tabelas 10 e 11, respectivamente.

Seguindo os critérios de seleção da amostra, não foram considerados os indivíduos portadores dos alelos 2R e 5R do polimorfismo MAOA_LPR, seja em homozigose, heterozigose ou hemizigose. Os alelos 3R ou 4R foram os mais frequentes na amostra analisada, correspondendo a 98,1% dos participantes, com apenas 1,9% da amostra sendo portadora do alelo 3.5R (Tabela 10).

Tabela 10 - Frequências genotípicas para o polimorfismo MAOA_LPR

Genótipo MAOA_LPR	Frequência	%	Grupo genotípico	Frequência	%
Meninos					
3R/-	101	17,4	L/-	101	17,4
3.5R/-	2	0,3	H/-	162	27,9
4R/-	160	27,6			
Meninas					
3R/3R	42	7,2	L/L	42	7,2
3R/3.5R	7	1,2	H/L	160	27,6
3R/4R	153	26,4			
3.5R/4R	2	0,3	H/H	115	19,8
4R/4R	113	19,5			
Total	580	100,0	Total	580	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor

No polimorfismo MAOB rs1799836 o genótipo G/- teve uma frequência total de 25,9% (57,03%, considerando apenas os meninos) e o genótipo A/G teve uma frequência total de 26,7% (48,9%, considerando apenas as meninas) (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequências genótípicas para o polimorfismo *MAOB* rs1799836

Genótipo <i>MAOB</i> rs1799836	Frequência	%
Meninos		
A/-	113	19,5
G/-	150	25,9
Meninas		
A/A	72	12,4
A/G	155	26,7
G/G	90	15,5
Total	580	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor

Em função da localização no cromossomo X, o teste de EHW foi realizado usando-se as frequências alélicas observadas nos meninos para prever as frequências genótípicas observadas nas meninas. As frequências genótípicas observadas foram consistentes com as frequências esperadas sob o pressuposto de EHW (*MAOA*_LPR - $\chi^2_{(5,580)} = 0,047$; $p\text{-value} > 0,05$; *MAOB* rs1788936 - $\chi^2_{(2,580)} = 0,015$; $p\text{-value} > 0,05$). Por sua vez, o resultado do teste de χ^2 para o LD sugere que os dois polimorfismos não estão em desequilíbrio de ligação ($\chi^2_{(1, 261)} = 3,553$, $p\text{-value} > 0,05$).

3.1.5 Diferenças de sexo e impacto funcional dos genótipos homocigotos e hemizigotos

Estudos funcionais já foram desenvolvidos, avaliando o resíduo funcional de cada um dos alelos do polimorfismo *MAOA*_LPR (Sabol, 1998; Shih, 1999). Similarmente, no presente estudo, os alelos 3.5R e 4R apresentam alta atividade enzimática e o alelo 3R apresenta baixa atividade. Para avaliar os efeitos genotípicos, comparamos inicialmente genótipos equivalentes entre os sexos. Na comparação dos genótipos de alta atividade para a *MAOA* (*MAOA*_LPR H/H x H/-), foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa para a escala MAQ-A (H/-: $\bar{x} = -0,09$, $\sigma = 0,99$; H/H: $\bar{x} = 0,20$, $\sigma = 1,04$) ($t_{(263)} = -2,319$, $p\text{-value} = 0,021$), enquanto nos genótipos de baixa atividade (*MAOA*_LPR L/L x L/-) foi observada diferença para a escala MAQ-D (L/-: $\bar{x} = -0,13$, $\sigma = 0,88$; L/L: $\bar{x} = 0,39$, $\sigma = 0,90$) ($t_{(131)} = -3,062$, $p\text{-value} = 0,003$).

Por outro lado, no polimorfismo *MAOB* rs1799836, ao se comparar os genótipos de alta atividade (A/A e A/-), foi encontrada diferença significativa para a escala MAQ-A (A/-: $\bar{x} = -0,10$, $\sigma = 1,07$; A/A: $\bar{x} = 0,22$, $\sigma = 1,01$) ($t_{(180)} = -2,054$, $p\text{-value} = 0,041$) e para Transcodificação (A/-: $\bar{x} = 0,11$, $\sigma = 0,94$; A/A: $\bar{x} = -0,47$, $\sigma = 1,30$) ($t_{\text{Welch}(117,224)} = 3,248$, $p\text{-value} = 0,002$). Por fim, ao se comparar os genótipos G/G e G/- foram observadas diferenças para as escalas MAQ-A (G/-: $\bar{x} = -0,11$, $\sigma = 0,97$; G/G: $\bar{x} = 0,28$, $\sigma = 0,99$) ($t_{(228)} = -2,927$, $p\text{-value} = 0,004$) e MAQ-D (G/-: $\bar{x} = -0,21$, $\sigma = 0,88$; G/G: $\bar{x} = 0,16$, $\sigma = 1,04$) ($t_{\text{Welch}(163,715)} = -2,806$, $p\text{-value} = 0,006$) (Tabela 12). O significado destas diferenças fica mais claro na avaliação dos modelos genotípicos, abaixo.

Na Tabela 12, é importante observar que diferenças de sexo não foram observadas nos resultados do Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, permitindo a criação de grupos de alta atividade de MAO-A (MAOA_LPR H/H + H/-) e de baixa atividade de MAO-A (MAOA_LPR L/L + L/-). O mesmo também se aplica aos grupos de alta atividade de MAO-B (*MAOB* rs1799836 A/A + A/-) e de baixa atividade de MAO-B (*MAOB* rs1799836 L/L + L/-).

As tarefas de Transcodificação e MAQ-A, embora tenham apresentado diferenças estatisticamente significantes na comparação de genótipos homocigotos e hemizigotos, também apresentaram diferenças de sexo, que explicam este efeito (tabelas 17 e 18). Embora a MAQ-D tenha apresentado diferenças de genótipos homocigotos e hemizigotos, as diferenças de sexo não foram estatisticamente significativas. Entretanto, devido à inserção do fator sexo no modelo de ANOVA bivariada, optou-se por manter os genótipos hemizigotos juntos dos respectivos homocigotos nas análises univariadas.

Tabela 12 - Comparações de médias entre genótipos homocigotos e hemizigotos (Teste-*t* de Student)

Variável	H/H x H/-			L/L x L/-			A/A x A/-			G/G x G/-		
	<i>t</i>	<i>p-value</i>	<i>n</i>	<i>t</i>	<i>p-value</i>	<i>n</i>	<i>t</i>	<i>p-value</i>	<i>n</i>	<i>t</i>	<i>p-value</i>	<i>n</i>
Raven	1,604	0,110	277	1,209	0,229	143	1,908	0,058	190	0,479	0,633	250
TDE Aritmética	0,433	0,665	277	-0,914	0,364	143	1,151	0,251	190	-0,485	0,640	250
TDE Ortografia	-0,668	0,504	277	-1,299	0,196	143	-0,963	0,337	190	-0,897	0,370	250
Transcodificação	1,896	0,059	274	0,675	0,501	142	3,248	0,002	189	1,016	0,311	247
MAQ-A	-2,319	0,021	265	-1,814	0,072	133	-2,053	0,041	182	-2,927	0,004	230
MAQ-B	-0,921	0,358	265	-0,350	0,727	133	-0,137	0,891	182	-0,712	0,477	230
MAQ-C	-0,656	0,512	265	-1,239	0,218	133	1,076	0,284	182	-1,905	0,058	230
MAQ-D	-0,869	0,386	265	-3,062	0,003	133	0,479	0,632	182	-2,806	0,006	230

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. *t* = valor da distribuição *t*; *n* = tamanho amostral.

Fonte: Elaborado pelo autor

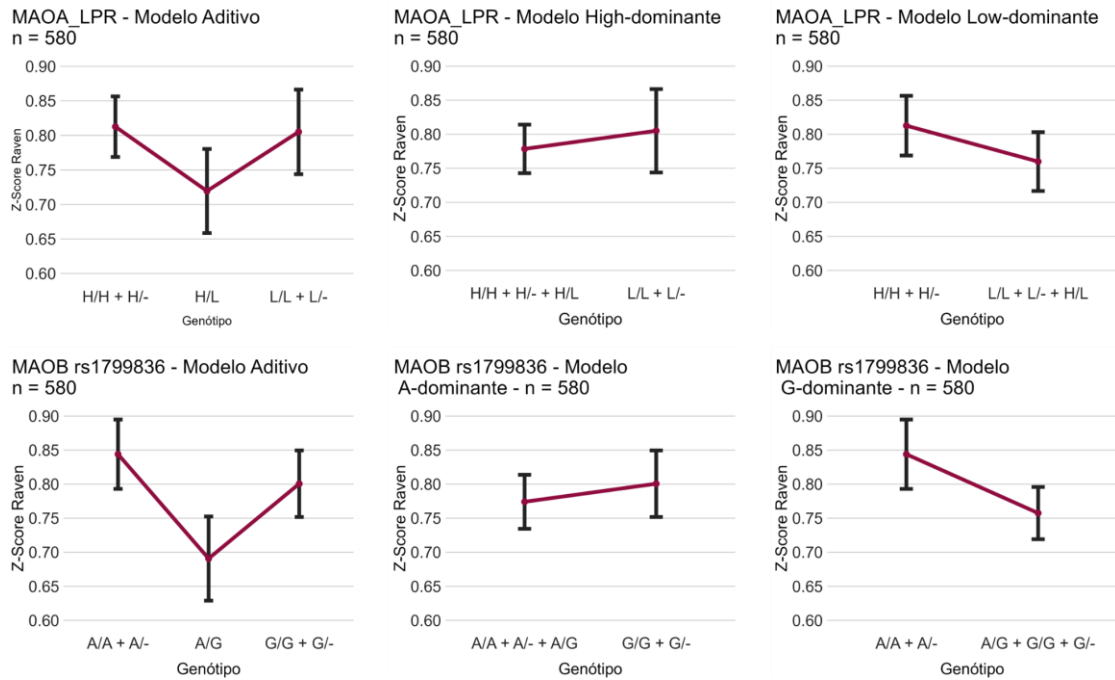
3.2 MODELOS GENOTÍPICOS E INTERAÇÃO GENÓTIPO vs SEXO

Foram realizadas análises univariadas e bivariadas de variância (One-Way ANOVA e Two-Way ANOVA, respectivamente). Em ambas as análises, os modelos genotípicos (MAOA_LPR: aditivo, High-dominante e Low-dominante; MAOB rs1799836: aditivo, A-dominante e G-dominante) foram utilizados como fator. Nas análises bivariadas o sexo também foi utilizado como fator. O objetivo dessas análises foi de identificar qual modelo genotípico melhor corresponde à distribuição observada nos dados analisados e se há efeito de sexo e interação entre genótipo e sexo. As mesmas análises também foram feitas utilizando Raven e INSE como covariáveis (exceto quando Raven foi variável dependente, nesse caso foi utilizado apenas o INSE como covariável). Com exceção do modelo MAOA_LPR Aditivo para TDE Ortografia, os resultados das ANCOVA (APÊNDICES G e H) não diferiram dos resultados das ANOVA.

O TDE Aritmética (APÊNDICE B), a MAQ-B (APÊNDICES D) e a MAQ-C (APÊNDICES E) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas sob nenhum dos modelos genotípicos analisados, tanto na One-Way ANOVA quanto na Two-Way ANOVA.

Na One-Way ANOVA, o Raven não apresentou efeito de genótipo sob nenhum dos modelos genotípicos analisados (Figura 7), (APÊNDICE A). Por outro lado, na Two-Way ANOVA, embora não tenha sido detectado efeito de sexo ou interação genótipo-sexo sob nenhum dos modelos genotípicos, a tarefa apresentou efeito significativo de sexo sob *todos* os modelos MAOA_LPR High-dominante ($F_{(1, 575)} = 4,046$, $p\text{-value} = 0,045$), Low-dominante ($F_{(1, 575)} = 4,878$, $p\text{-value} = 0,028$), MAOB rs1799836 A-dominante ($F_{(1, 575)} = 4,381$, $p\text{-value} = 0,037$) e G-dominante ($F_{(1, 575)} = 5,369$, $p\text{-value} = 0,021$). Este achado sugere que o efeito seja do sexo e não dos genótipos. Consistentemente, não foram detectados efeitos significativos de genótipo ou interação sexo-genótipo, sob nenhum dos modelos analisados (Figura 8), (Tabela 13).

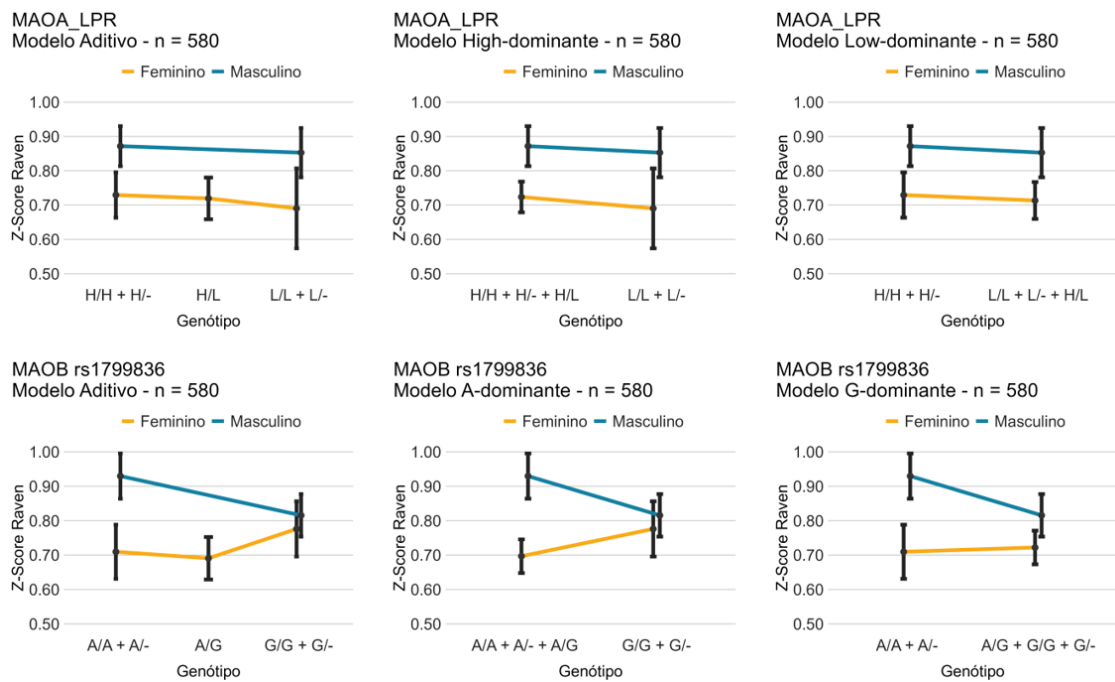
Figura 7 - Modelos genotípicos univariados para Raven



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 8 - Modelos genotípicos bivariados para Raven



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média. A linha azul representa os meninos e a linha amarela representa as meninas.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 13 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o Raven (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Raven	MAOA_LPR	Genótipo	0,063	0,069		0,939	<0,001	
		Aditivo	Sexo	3,485	1,912	315,44	0,062	0,006
			Interação	0,015	0,008		0,903	<0,001
			Genótipo	0,114	0,062		0,736	<0,001
		High-dominante	Sexo	4,046	2,216	315,45	0,045	0,007
			Interação	0,008	0,005		0,927	<0,001
			Genótipo	0,075	0,041		0,784	<0,001
		Low-dominante	Sexo	4,878	2,672	315,47	0,028	0,008
			Interação	0,001	<0,001		0,981	<0,001
	Genótipo		0,236	0,257		0,790	0,001	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Sexo	3,040	1,661	314,25	0,082	0,005
			Interação	1,471	0,804		0,226	0,003
			Genótipo	0,072	0,039		0,789	<0,001
		A-dominante	Sexo	4,381	2,390	314,27	0,037	0,008
			Interação	2,209	1,205		0,138	0,004
			Genótipo	0,565	0,309		0,452	0,001
		G-dominante	Sexo	5,369	2,933	314,67	0,021	0,009
			Interação	0,875	0,478		0,350	0,002

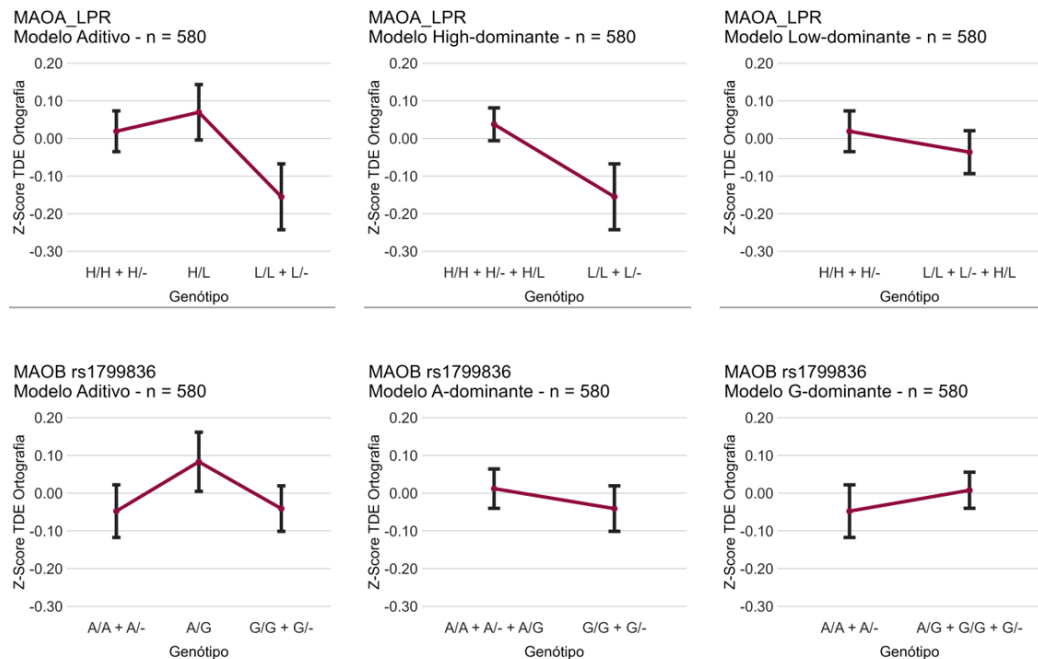
Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: Elaborado pelo autor

Na One-Way ANOVA, sob um modelo High-dominante, o TDE Ortografia (Figura 9), apresentou heterogeneidade de variâncias, de acordo com o teste de Levene (p -value = 0,018), sendo realizada ANOVA com correção de Welch, que indicou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados ($F_{(1, 216,889)} = 3,878$, p -value = 0,05) (Tabela 14). O TDE Ortografia não apresentou diferenças estatisticamente significativas sob nenhum outro modelo. Entretanto, na ANCOVA de uma via o modelo aditivo apresentou resultado significativo ($F_{(1, 578)} = 4,187$, p -value = 0,016) (APÊNDICE G). Na Two-Way ANOVA, o TDE Ortografia apresentou efeitos simples de sexo apenas no modelo MAOA_LPR Low-dominante ($F_{(1, 575)} = 4,904$, p -value =

0,027). Não foram encontrados outros efeitos estatisticamente significativos de sexo, genótipo ou interação sexo-genótipo (Figura 10), (Tabela 15).

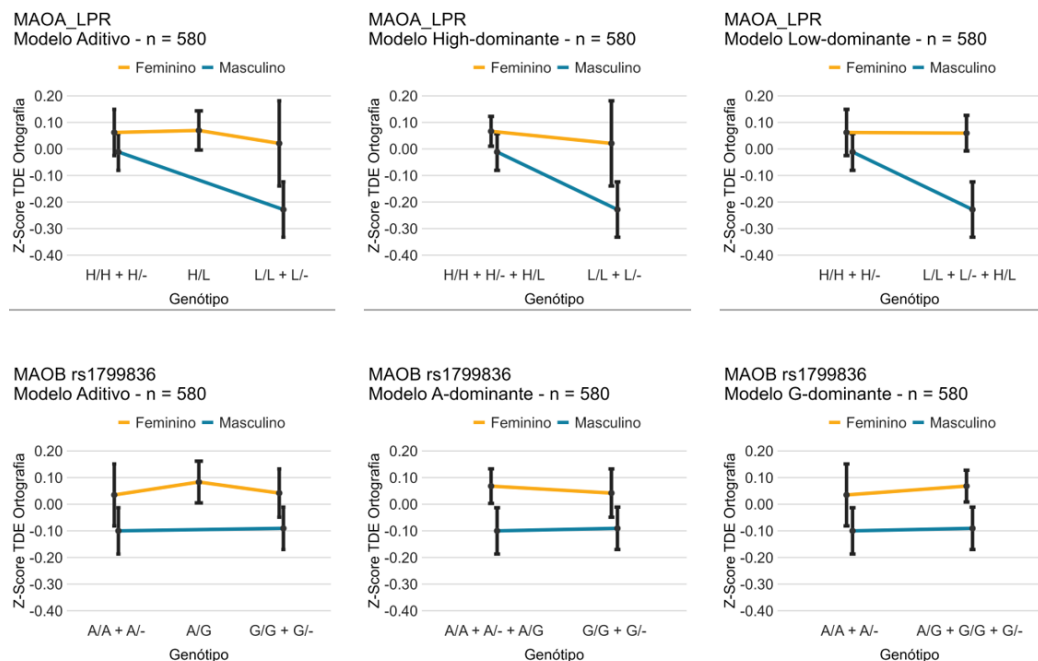
Figura 9 - Modelos genotípicos univariados para TDE Ortografia



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 10 - Modelos genotípicos bivariados para TDE Ortografia



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média. A linha azul representa os meninos e a linha amarela representa as meninas.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 14 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o TDE Ortografia (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Ortografia	MAOA_LPR	Aditivo	2,372	4,258	517,97	0,094	0,002
		High-dominante	3,878	3,998	518,23	0,050¹	0,008
		Low-dominante	0,493	0,445	521,78	0,483	0,001
	MAOB rs1799836	Aditivo	1,018	1,837	520,39	0,362	0,004
		A-dominante	0,436	0,394	521,84	0,509	0,001
		G-dominante	0,429	0,387	521,84	0,513	0,001

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado. ¹Modelo estatisticamente significativo no teste de Levene e, portanto, foi utilizada ANOVA de Welch.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 15 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o TDE Ortografia (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Ortografia	Aditivo	Genótipo	0,769	1,380		0,464	0,003	
		Sexo	2,390	2,143	522,77	0,123	0,004	
		Interação	0,708	0,635		0,401	0,001	
	MAOA_LPR	High-dominante	Genótipo	1,766	1,581		0,184	0,003
			Sexo	2,746	2,459	515,77	0,098	0,005
			Interação	0,752	0,673		0,386	0,001
	Low-dominante	Low-dominante	Genótipo	1,807	1,618		0,179	0,003
			Sexo	4,904	4,392	515,85	0,027	0,008
			Interação	1,724	1,544		0,190	0,003

Tabela 15 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para o TDE Ortografia (ANOVA de duas vias) (continuação)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	<i>p-value</i>	η^2
MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,090	0,162		0,914	<0,001
		Sexo	1,957	1,765	518,60	0,162	0,003
		Interação	<0,001	<0,001		0,989	<0,001
	A-dominante	Genótipo	0,010	0,009		0,922	<0,001
		Sexo	3,230	2,909	518,72	0,073	0,006
		Interação	0,046	0,041		0,831	<0,001
	G-dominante	Genótipo	0,061	0,055		0,805	<0,001
		Sexo	2,859	2,574	518,70	0,091	0,005
		Interação	0,018	0,016		0,893	<0,001

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. *F* = valor da distribuição F; *b* = variação inter-grupos; *w* = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Na análise univariada de variância, a tarefa de Transcodificação (Figura 11) apresentou diferenças estatisticamente significativas sob o modelo MAOA_LPR Aditivo. Sob este modelo foi detectada heterogeneidade de variâncias, de acordo com o teste de Levene ($p\text{-value} = 0,005$), sendo realizada ANOVA com correção de Welch ($F_{\text{Welch}(2, 314,312)} = 3,450$, $p\text{-value} = 0,033$) (Tabela 16). O *post-hoc* de Games-Howell indicou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos H/H + H/- vs. H/L ($p\text{-value} = 0,029$).

Nas análises bivariadas de variância, por sua vez, sob o modelo MAOA_LPR High-dominante, na tarefa Transcodificação foi detectado efeito simples de sexo ($F_{(1, 572)} = 4,101$, $p\text{-value} = 0,043$), assim como no modelo Low-dominante ($F_{(1, 572)} = 7,440$, $p\text{-value} = 0,007$). Sob o modelo MAOB rs1799836 Aditivo foi detectado efeito estatisticamente significativo de sexo ($F_{(1, 571)} = 12,93$, $p\text{-value} < 0,001$), além de interação estatisticamente significativa entre genótipo e sexo ($F_{(1, 571)} = 4,803$, $p\text{-value} = 0,029$). No modelo A-dominante, foi detectado apenas efeito simples de sexo ($F_{(1, 572)} = 7,987$, $p\text{-value} = 0,005$). Por fim, no modelo G-dominante foi detectado tanto efeitos simples de sexo ($F_{(1, 572)} = 15,31$, $p\text{-value} < 0,001$) e de interação entre sexo e genótipo ($F_{(1, 572)} = 6,022$, $p\text{-value} = 0,014$) (Figura 12), (Tabela 17).

Tabela 16 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a Transcodificação (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2	
Transcodificação	MAOA_LPR	Aditivo	3,450	8,538	605,51	0,033 ¹	0,014
		High-dominante	0,593	0,633	613,42	0,441	0,001
		Low-dominante	3,480	3,701	610,35	0,063	0,006
	MAOB rs1799836	Aditivo	0,275	0,590	613,46	0,759	0,001
		A-dominante	0,478	0,511	613,54	0,490	0,001
		G-dominante	0,030	0,032	614,02	0,863	<0,001

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 17 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a Transcodificação (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Transcodificação	MAOA_LPR	Genótipo	1,035	2,181		0,356	0,004	
		Aditivo	Sexo	2,383	2,511	601,54	0,123	0,004
			Interação	0,245	0,268		0,621	<0,001
			Genótipo	0,011	0,012		0,917	<0,001
		High-dominante	Sexo	4,101	4,322	602,93	0,043	0,007
			Interação	0,840	0,866		0,360	0,001
	Genótipo		1,224	1,289		0,269	0,002	
	Low-dominante	Sexo	7,440	7,836	602,50	0,007	0,013	
		Interação	0,016	0,017		0,900	<0,001	
		MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	1,502	3,139		0,224
	Sexo		12,93	13,51	596,70	<0,001	0,022	
	Interação		4,803	5,020		0,029	0,008	

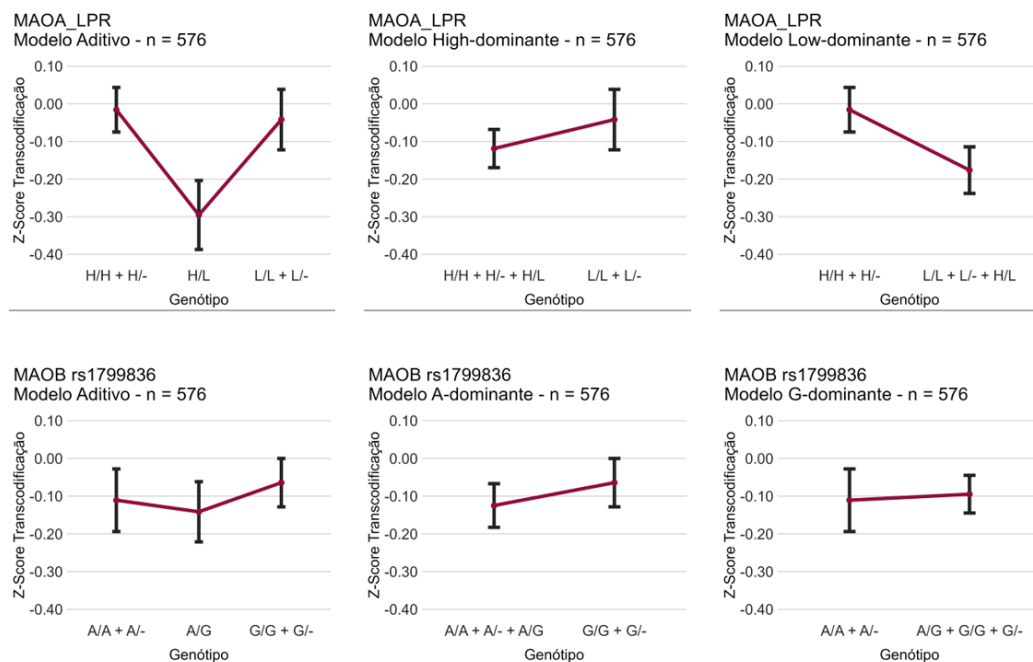
Tabela 17 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a Transcodificação (ANOVA de duas vias) (continuação)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAOB rs1799836		Genótipo	0,040	0,042		0,842	<0,001	
		A-dominante	Sexo	7,987	8,409	602,22	0,005	0,014
		Interação		1,501	1,581		0,221	0,003
		Genótipo		1,165	1,215		0,281	0,002
		G-dominante	Sexo	15,31	15,97	596,71	<0,001	0,026
		Interação		6,022	6,283		0,014	0,010

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

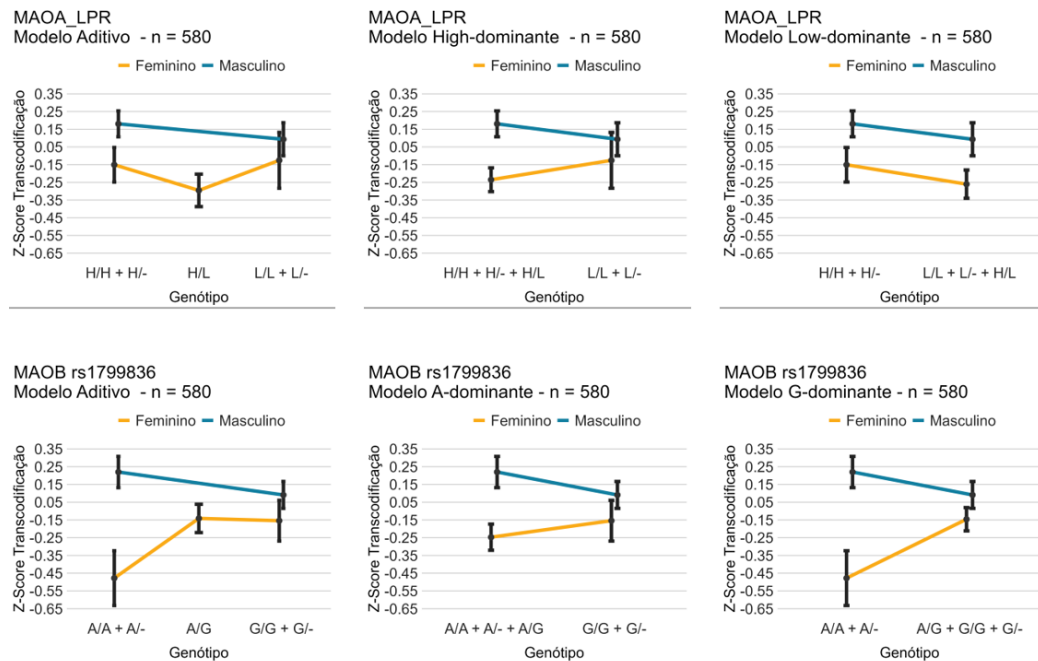
Figura 11 - Modelos genotípicos univariados para Transcodificação



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 12 - Modelos genotípicos bivariados para Transcodificação

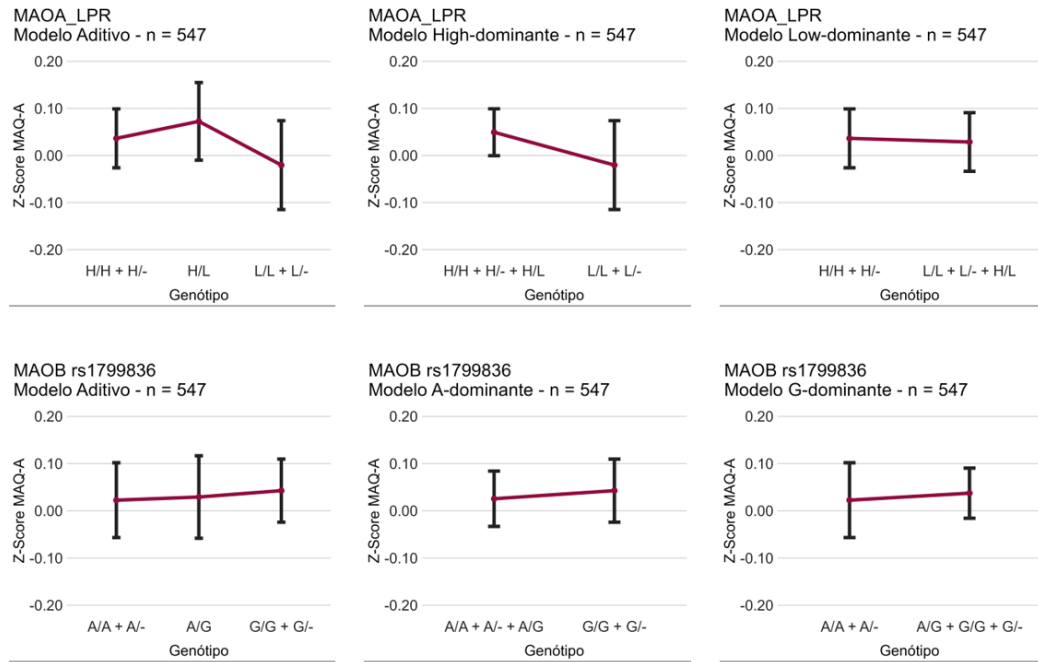


Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média. A linha azul representa os meninos e a linha amarela representa as meninas.

Fonte: Elaborado pelo autor

A MAQ-A não apresentou resultados significativamente estatísticos nas análises univariadas de variâncias (APÊNDICE C). Nas análises bivariadas, foram detectados efeitos de sexo nos seis modelos analisados (MAOA_LPR Aditivo = ($F_{(1, 542)} = 8,056$, $p\text{-value} = 0,005$), MAOA_LPR High-dominante = ($F_{(1, 543)} = 7,035$, $p\text{-value} = 0,008$); Low-dominante = ($F_{(1, 543)} = 8,388$, $p\text{-value} = 0,004$); MAOB rs1799836 Aditivo = ($F_{(1, 542)} = 11,41$, $p\text{-value} < 0,001$); A-dominante = ($F_{(1, 543)} = 9,357$, $p\text{-value} = 0,002$) e G-dominante = ($F_{(1, 543)} = 8,652$, $p\text{-value} = 0,003$) (Tabela 18). Não foram detectados efeitos de sexo no modelo MAOA_LPR Aditivo, nem efeitos de genótipo ou interação sexo-genótipo em nenhum dos modelos analisados (figuras 13 e 14).

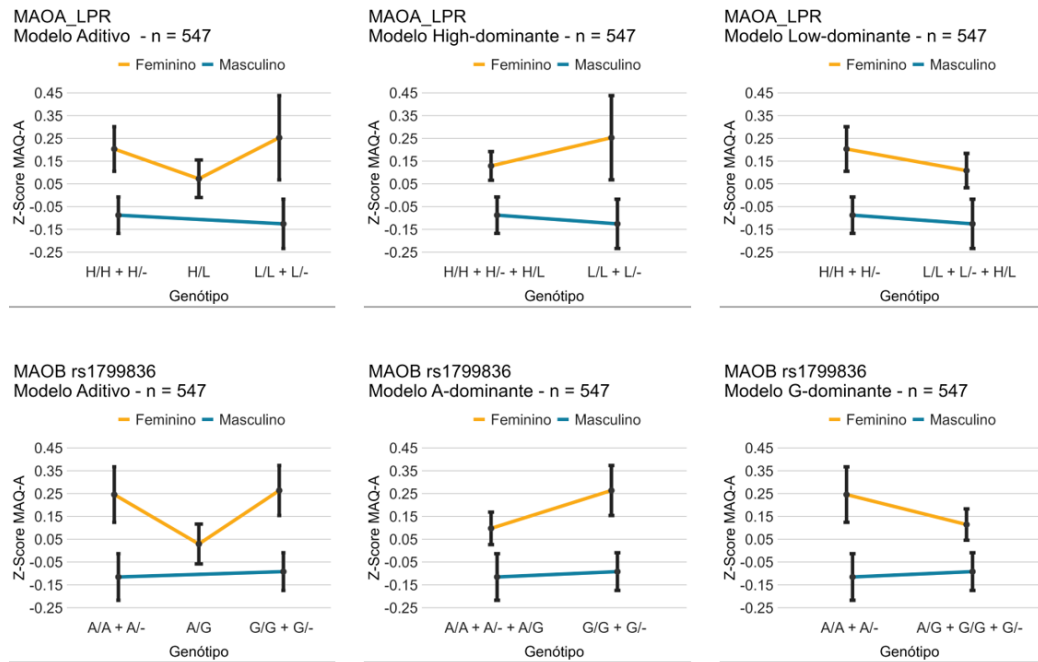
Figura 13 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-A



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 14 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-A



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média. A linha azul representa os meninos e a linha amarela representa as meninas.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 18 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a MAQ-A (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-A	MAOA_LPR	Genótipo	0,795	1,674		0,452	0,003	
		Aditivo	Sexo	8,056	8,475	570,18	0,005	0,015
			Interação	0,139	0,146		0,710	<0,001
			Genótipo	0,147	0,155		0,702	<0,001
		High-dominante	Sexo	7,035	7,401	571,27	0,008	0,013
			Interação	0,522	0,549		0,470	0,001
			Genótipo	0,538	0,566		0,464	0,001
		Low-dominante	Sexo	8,388	8,823	571,14	0,004	0,015
			Interação	0,098	0,103		0,754	<0,001
	Genótipo		1,850	3,877		0,158	0,007	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Sexo	11,41	11,95	567,98	<0,001	0,021
			Interação	0,001	0,001		0,979	<0,001
			Genótipo	1,041	1,093		0,308	0,002
		A-dominante	Sexo	9,357	9,825	570,16	0,002	0,017
			Interação	0,588	0,617		0,444	0,001
			Genótipo	0,311	0,327		0,577	0,001
		G-dominante	Sexo	8,652	9,097	570,92	0,003	0,016
			Interação	0,644	0,677		0,423	0,001

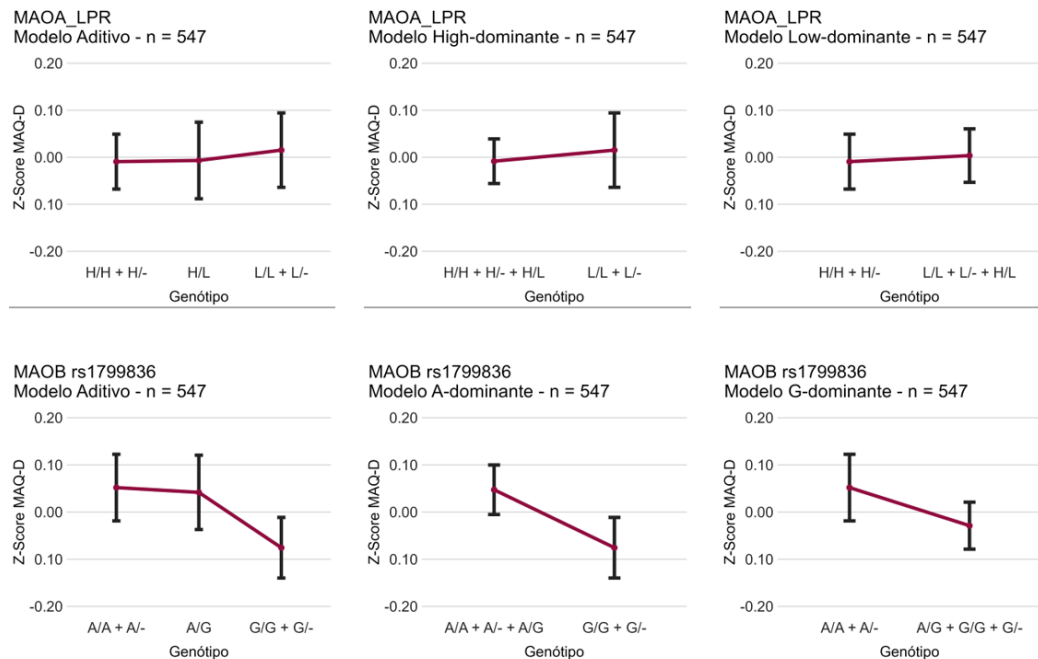
Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Nos modelos univariados (Figura 15), a MAQ-D não apresentou diferenças estatisticamente significativas sob nenhum dos modelos genotípicos analisados (APÊNDICE F). Por outro lado, nas análises bivariadas (Figura 16) foram detectados efeitos de sexo no modelo MAOA_LPR Aditivo ($F_{(1, 542)} = 8,319$, $p\text{-value} = 0,004$), enquanto a interação sexo-genótipo se aproximou da significância estatística ($F_{(1, 542)} = 3,718$, $p\text{-value} = 0,054$). No modelo High-dominante foi detectado efeito de sexo ($F_{(1, 543)} = 8,279$, $p\text{-value} = 0,004$), além de interação sexo-genótipo estatisticamente significativa ($F_{(1, 543)} = 4,777$, $p\text{-value} = 0,029$). Por fim, no modelo A-dominante do

polimorfismo *MAOB* rs1799836 foi detectada uma interação entre genótipo e sexo estatisticamente significativa ($F_{(1, 543)} = 4,610$, $p\text{-value} = 0,032$) (Tabela 19).

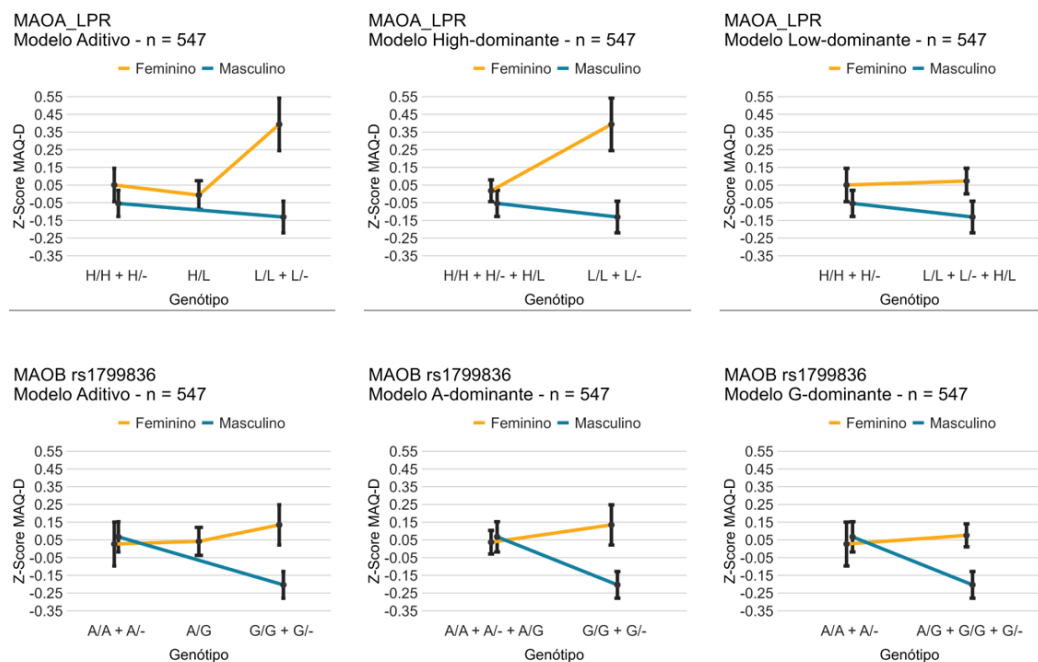
Figura 15 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-D



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média.

Fonte: elaborado pelo autor

Figura 16 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-D



Nota: a barra vertical indica um erro padrão da média. A linha azul representa os meninos e a linha amarela representa as meninas.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 19 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 para a MAQ-D (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-D	Aditivo	Genótipo	2,067	3,711		0,128	0,008	
		Sexo	8,319	7,468	486,59	0,004	0,015	
		Interação	3,718	3,338		0,054	0,007	
	MAOA_LPR	High-dominante	Genótipo	2,080	1,864		0,150	0,004
			Sexo	8,279	7,422	486,80	0,004	0,015
			Interação	4,777	4,283		0,029	0,009
	Low-dominante	Genótipo	0,105	0,095		0,746	<0,001	
		Sexo	3,352	3,033	491,34	0,068	0,006	
		Interação	0,350	0,317		0,554	0,001	
	Aditivo	Genótipo	0,393	0,705		0,675	0,001	
		Sexo	2,300	2,065	486,64	0,130	0,004	
		Interação	3,721	3,341		0,054	0,007	
	MAOB rs1799836	A-dominante	Genótipo	1,020	0,914		0,313	0,002
			Sexo	3,217	2,884	486,65	0,073	0,006
			Interação	4,610	4,132		0,032	0,008
	G-dominante	Genótipo	1,558	1,398		0,212	0,003	
		Sexo	1,795	1,610	487,10	0,181	0,003	
		Interação	3,221	2,889		0,073	0,006	

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

3.3 MB-MDR

3.3.1 Seleção de covariáveis

Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a relação entre Raven e as variáveis dependentes (TDE, Transcodificação, categorizados pelo percentil 25 e MAQs, categorizadas pelo percentil 75). O objetivo desses modelos de regressão foi estabelecer um critério para inclusão do Raven como covariável em cada um dos modelos MB-MDR, em conjunto com INSE, sexo e ano escolar.

Os modelos de regressão logística apresentaram resultados estatisticamente significativos para Raven como covariável de TDE (*Odds ratio* (OR): 0,465, Intervalo de Confiança (IC) 95% [-1.017, -0.522], *p-value* < 0,001), Transcodificação (OR: 2,166, IC 95% [0.501, 1.054], *p-value* < 0,001) e MAQ-A (OR: 0.743, IC 95% [-0.570, -0.026], *p-value* = 0,032) (Tabela 20). Assim, o Raven foi incluído como covariável nos modelos MB-MDR para as variáveis TDE, Transcodificação e MAQ-A, em conjunto com o ano escolar, INSE e sexo, que foram incluídas como covariáveis.

Tabela 20 - Modelos de regressão logística para avaliação de Raven como covariável nos modelos MB-MDR

Variável dependente	Preditor	B	SE	z	p-value	OR	IC 95%
TDE		-0.765	0.126	-6.074	< 0,001	0.465	-1.017, -0.522
Transcodificação		0.773	0.141	5.495	< 0,001	2.166	0.501, 1.054
MAQ-A	Raven	-0.297	0.139	-2.147	0.032	0.743	-0.570, -0.026
MAQ-B		-0.164	0.136	-1.202	0.230	0.849	-0.431, 0.104
MAQ-C		-0.120	0.140	-0.856	0.392	0.887	-0.395, 0.156
MAQ-D		0.065	0.133	0.487	0.626	1.067	-0.1947, 0.327

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. B = coeficiente beta; SE = erro-padrão da média; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança.

Fonte: elaborado pelo autor

3.3.2 Modelos MB-MDR

Os modelos de interação testados consideravam os dois sexos separadamente, além das covariáveis para cada uma das variáveis resposta. A escala MAQ-D atingiu significância estatística quando analisada apenas a amostra do sexo feminino, com um *p-value* = 0,04. Nenhuma outra variável atingiu significância estatística quando considerada apenas a amostra do sexo feminino.

Considerando apenas os indivíduos do sexo masculino, foram detectadas interações estatisticamente significativas para a escala MAQ-D e para a tarefa de Transcodificação. Os genótipos L/- da MAOA_LPR e G/- da MAOB rs1799836 se associaram com um baixo risco de desenvolvimento de AM (*p-value* = 0,03) e também com um baixo risco de desenvolvimento de dificuldades de transcodificação (*p-value* = 0,03). Os resultados detalhados das análises estão descritos na tabela 21.

Tabela 21 - Modelos de MB-MDR para ambos os sexos e separados por sexo

Variável dependente	MAOA	MAOB	Risco	NL	NH	WL	WH	PL	PH	Min. <i>p-value</i>
Sexo feminino										
MAQ-D	H/L	A/A	Reduzido	1	0	4,455	NA	0,036	NA	0,04
Sexo masculino										
Transcodificação	L/-	G/-	Reduzido	1	0	5,013	NA	0,026	NA	0,03
MAQ-D	L/-	G/-	Reduzido	1	0	4,575	NA	0,033	NA	0,03

Nota: NL = número de interações de baixo risco significativas; NH = número de interações de alto risco significativas; WL = estatística de Wald para categoria de baixo risco; WH: estatística de Wald para categoria de alto risco; PL = *p-value* do teste de Wald para categoria de baixo risco; PH = *p-value* do teste de Wald para categoria de alto risco; Min. *p-value* = menor *p-value* para o modelo de interação.

Fonte: elaborado pelo autor

4 DISCUSSÃO

As MAO são duas das principais enzimas envolvidas no metabolismo de neurotransmissores no sistema nervoso central (TIPTON, 2018). Ambas as isoformas atuam na degradação de uma série de neurotransmissores (CHAJKOWSKI-SCARRY; RIMOLDI, 2014). Considerando isso, há um enfoque no impacto funcional das MAO em diversos transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas. O papel da MAO-A em comportamentos antissociais tem sido descrito na literatura há mais de 20 anos (CASPI et al., 2002; EDWARDS et al., 2010; GALLARDO-PUJOL; ANDRÉS-PUEYO; MAYDEU-OLIVARES, 2013; NILSSON et al., 2018). Existem evidências, por exemplo, estabelecendo uma relação entre baixa atividade de MAO-A em pessoas do sexo masculino e maiores chances de comportamentos antissociais (CASPI et al., 2002; GUO et al., 2008; STETLER et al., 2014). Por outro lado, os estudos envolvendo a MAO-B têm tido um grande enfoque na doença de Parkinson e doença de Alzheimer (BABIC LEKO et al., 2021; NAM et al., 2022), com evidências sugerindo que o uso de inibidores de MAO-B é eficaz na melhora de sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson (TAN; JENNER; CHEN, 2022), além de retardar a progressão da doença. De fato, existem inúmeros fármacos inibidores de MAO utilizados no tratamento de diversos desses transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas (DUARTE; CUADRADO; LEÓN, 2021; FARIA et al., 2020; SHULMAN; HERRMANN; WALKER, 2013; TAN; JENNER; CHEN, 2022; THOMAS et al., 2015).

Um dos polimorfismos mais estudados do gene *MAOA* é o polimorfismo *MAOA_LPR*. Esse polimorfismo é uma *VNTR*, que possui cinco alelos mais comuns e bem caracterizados na literatura (ver Introdução para detalhes). Diversos estudos descreveram um efeito moderador da *MAOA* em relação ao comportamento antissocial. Indivíduos do sexo masculino, portadores de alelos de baixa atividade enzimática, têm maior risco de desenvolverem comportamentos externalizantes, como impulsividade e agressividade, quando expostos a experiências ambientais adversas (BEAVER et al., 2010, 2013; CASPI et al., 2002; FICKS; WALDMAN, 2014; ROETTGER et al., 2016). Por outro lado, nas meninas, há uma maior predisposição ao desenvolvimento de transtornos internalizantes (como depressão e ansiedade, envolvidos na estabilidade emocional) na presença de alelos associados com maiores atividades enzimática da MAO-A (RODRÍGUEZ-RAMOS et al., 2019). Várias combinações alélicas do polimorfismo *MAOA_LPR* foram previamente associadas

com diferentes fenótipos psicológicos (FICKS; WALDMAN, 2014; KANT et al., 2022; RODRÍGUEZ-RAMOS et al., 2019)

O presente estudo é um dos primeiros a investigar a relação entre marcadores genéticos e AM. Até onde se sabe, o primeiro estudo investigando o impacto de marcadores genéticos na AM foi publicado pelo nosso grupo de pesquisa em 2019 (JÚLIO-COSTA et al., 2019). Neste estudo foi identificada uma relação entre o polimorfismo COMT Val158Met e a MAQ-D sob um modelo de heterose dependente de sexo. Os autores sugerem que níveis intermediários de dopamina na fenda sináptica poderiam ser adaptativos sob situações ambientais adversas. Além disso, pesquisas anteriores do nosso grupo investigaram a contribuição da *MAOA* e *MAOB* para os fenótipos relacionados à aprendizagem da matemática (CARVALHO et al., 2022; SANTOS, 2019; SILVA et al., 2022).

Em um desses estudos (SANTOS, 2019), foram identificadas diferenças significativas entre Belo Horizonte e Porto Alegre, com inteligência mais alta e desempenho mais baixo em aritmética em Porto Alegre. Este resultado não é plausível, portanto, retomamos a análise dos dados, na busca de covariáveis que possam explicá-lo. Neste estudo a autora sugere que o modelo genotípico de heterose para *MAOA*_LPR seja protetivo contra AM (MAQ-A) nas meninas, enquanto nos meninos o efeito protetivo contra AM (MAQ-C e MAQ-D) foi identificado no genótipo G/- do polimorfismo *MAOB* rs1799836, enquanto o genótipo G/G nas meninas confere maiores níveis de AM. Não foram encontrados outros estudos investigando o efeito do polimorfismo *MAOB* rs1799836, seja na aprendizagem, seja na AM.

Além disso, nosso grupo investigou o impacto do alelo *MAOA*_LPR*2R na inteligência, habilidades aritméticas e de ortografia, e na memória de trabalho verbal e visuoespacial (SILVA et al., 2022). Foram avaliados oito meninos do 2º ao 5º ano. Neste estudo em particular, não foram identificadas associações entre o alelo 2R e uma menor inteligência ou menor desempenho escolar. Entretanto, quatro dos oito meninos apresentaram baixo desempenho, especificamente em aritmética, além de pior desempenho em tarefas de memória de trabalho.

Recentemente, foi publicado um terceiro estudo envolvendo o gene *MAOA* e fenótipos relacionados à aprendizagem (CARVALHO et al., 2022). Neste estudo, foi avaliado especificamente o impacto do polimorfismo *MAOA*_LPR na AM, controlando possíveis

efeitos das diferentes escolas em que as crianças estudavam. Em três escalas da MAQ (MAQ-A, MAQ-C e MAQ-D) o efeito da escola foi estatisticamente significativo, sugerindo que o fator escola explica parte da variância da AM. Por fim, considerando um modelo com o efeito escola controlado, foi detectada uma interação estatisticamente significativa entre sexo e o polimorfismo MAOA_LPR sob um modelo High-dominante para MAQ-D. Além do efeito escola, nesse estudo também foi observado um efeito de sexo e de desempenho em aritmética na escala MAQ-D.

O presente estudo foi desenvolvido buscando responder às seguintes questões: o que justificaria o efeito de cidade observado em Santos (2019); investigar os efeitos isolados de *MAOA* e *MAOB* em fenótipos relacionados à aprendizagem, considerando-se um parâmetro ambiental (INSE, como *proxy* de nível socioeconômico) e parâmetros biológicos (sexo e Raven, como *proxy* de inteligência); avaliar os efeitos conjuntos de *MAOA* e *MAOB* em fenótipos relacionados à aprendizagem (utilizando os mesmo parâmetros ambientais e biológicos).

A investigação da contribuição de genes, assim como de modelos genotípicos, requer que se avalie inicialmente, fatores que podem distorcer os resultados. Estes fatores são: biológico (sexo e idade); psicológico (Raven); educacional (TDE Aritmética, TDE Ortografia, Transcodificação); socioeconômico (INSE). Do ponto de vista de genética, é importante avaliar se existem fatores evolutivos atuando na amostra e se existe desequilíbrio de ligação, já que os dois *loci* em investigação mapeiam no cromossomo X. Não foram encontrados desvios do EHW, nem do LD, sugerindo que eventuais diferenças entre genótipos não são explicadas por problemas na estrutura genética populacional. Além disto, a localização dos genes *MAOA* e *MAOB* no cromossomo X é um dificultador na análise dos modelos genotípicos, especialmente o modelo de heterose, que só corre no sexo feminino. Outro aspecto relevante é a inativação do X, já que ela não ocorre de modo homogêneo em todo cromossomo ((CARREL; WILLARD, 2005; POSYNIK; BROWN, 2019)). Particularmente, a *MAOA* escapa a inativação do X, com heterogeneidade entre tecidos, o que implica que meninas heterozigotas de fato podem ter níveis intermediários de atividade enzimática. Além disso, a *MAOB* é sujeita à inativação do X (CARREL; WILLARD, 2005).

Finalmente, um último aspecto a considerar é que as MAO e COMT exercem funções semelhantes (degradação da dopamina, por exemplo) (CHAJKOWSKI-SCARRY;

RIMOLDI, 2014; KLEIN et al., 2019; SAVITZ; SOLMS; RAMESAR, 2006). Assim, algum nível de compensação funcional entre elas seria esperado, nas regiões cerebrais e tipos celulares onde ambas são expressas.

Nas análises de variância univariadas, foram detectados efeitos genotípicos nas tarefas de Transcodificação e TDE Ortografia, sob os modelos MAOA_LPR Aditivo e MAOA_LPR High-dominante para Transcodificação e o modelo MAOA_LPR High-dominante para a Transcodificação. Essas mesmas tarefas apresentaram resultados significativos nos modelos bivariados. A Transcodificação apresentou efeitos de sexo sob os modelos MAOA_LPR High-dominante, MAOA_LPR Low-dominante e *MAOB* rs1799836 A-dominante. Por outro lado, o TDE Ortografia apresentou efeito de sexo sob o modelo MAOA_LPR Low-dominante. A interpretação desses resultados depende de outros aspectos neuropsicológicos não avaliados neste estudo, como consciência fonêmica e memória de trabalho (LOPES-SILVA et al., 2014) e, assim, serão analisados futuramente.

No presente estudo, foram investigados os efeitos de ano escolar e nível socioeconômico sobre Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-A, MAQ-B, MAQ-C e MAQ-D. O teste-*t* de comparação de médias para cada um dos instrumentos encontrou diferenças de médias para todas os testes, exceto as escalas MAQ-A e MAQ-B. As médias de Belo Horizonte foram maiores para TDE Aritmética e TDE Ortografia, enquanto as crianças de Porto Alegre apresentaram maior inteligência e AM. Entre as amostras de Belo Horizonte e Porto Alegre, existe diferença de ano escolar. Em Porto Alegre, foram amostradas crianças de 3º. e 4º ano, enquanto em Belo Horizonte foram amostrados 3º, 4º e 5º ano. Estes resultados estão de acordo com o esperado, ou seja, observa-se um aumento no desempenho e da AM com o aumento da escolaridade. Além disso, o nível socioeconômico entre as escolas amostradas, conforme avaliado pelo INSE, foi mais baixo em Porto Alegre. Nos modelos de interação, observa-se que as diferenças em Raven, TDE Aritmética, TDE Ortografia, MAQ-C e MAQ-D, entre Belo Horizonte e Porto Alegre desaparecem quando levados em conta ano escolar e INSE. De fato, o nível socioeconômico tem sido descrito como um importante preditor ambiental de uma série de construtos neuropsicológicos (PLOMIN; VON STUMM, 2018; SILVER; LIBERTUS, 2022; TAKEUCHI et al., 2021).

Além da influência de ano escolar e nível socioeconômico descritas nesse estudo, atualmente os modelos que têm como objetivo investigar as origens da AM e outros fenômenos psicológicos utilizam uma estrutura de modelos epigenéticos e/ou psicobiológicos. Uma revisão (CIPORA et al., 2022) apresentou uma série de questões não respondidas acerca da AM. Dentre elas, as causas da maior prevalência de AM em meninas, quando comparadas com meninos. No presente estudo, por exemplo, a ausência de diferenças de sexo no desempenho em aritmética, em conjunto com as diferenças de sexo nas escalas de AM são consistentes com vários estudos descritos na literatura (BARROSO et al., 2021; SPELKE, 2005). Uma das principais hipóteses para explicar as diferenças de sexo na AM é o fenômeno de estereótipo de gênero (VAN MIER; SCHLEEPEN; VAN DEN BERG, 2019). Esse fenômeno é decorrente de afirmações de que o desempenho das meninas em matemática é inferior ao dos meninos. Entretanto, as evidências sugerem que o sexo é um dos preditores mais fracos em relação ao desempenho em matemática, com nível socioeconômico, qualidade do ensino e educação dos pais predizendo o desempenho em matemática com maior sucesso que o sexo (LINDBERG et al., 2010; MELHUIISH et al., 2008). Na verdade, o desempenho não diferiu conforme o sexo na presente amostra (ver Tabela 9).

Por outro lado, um estudo sugeriu que a maior prevalência de AM nas meninas estaria relacionada com o autoconceito acerca do desempenho em matemática: quanto maior o autoconceito menor a discrepância nos níveis de AM entre os sexos (BIEG et al., 2015). No presente estudo, foram identificadas diferenças de sexo para a escala de autoeficácia (MAQ-A). Os efeitos de sexo foram significativos em todos os modelos bivariados e em todos eles as meninas possuem uma menor autoeficácia que os meninos. Essas diferenças na autoeficácia poderiam também ser explicadas pela hipótese de estereótipo de gênero, como discutido anteriormente.

Por outro lado, na escala MAQ-D foram detectados efeitos de sexo no modelo aditivo para MAOA_LPR, além de efeitos de sexo e interação sexo-genótipo no modelo High-dominante. Também foram encontrados efeitos de sexo e interação sexo-genótipo no modelo A-dominante para MAOB rs1799836, com os meninos portadores de alelos de baixa atividade enzimática apresentando menores níveis de AM. Nas meninas, os níveis de AM não diferiram conforme o genótipo de MAOB rs1799836. Esses resultados sugerem que a presença de um genótipo de baixa atividade nas meninas

no polimorfismo MAOA_LPR as torna mais suscetíveis aos efeitos ambientais, dentre eles, o fenômeno de estereótipo de gênero. Conforme discutido anteriormente, há evidências de uma relação direta entre esse estereótipo e os níveis de AM (BIEG et al., 2015). Por fim, o efeito do genótipo observado nos meninos pode significar um genótipo de baixa atividade na MAOB teria um efeito protetivo em relação à AM.

As análises de interação gene-gene usando a MB-MDR encontraram associações de combinações genóticas com a escala MAQ-D. Essas associações foram significativas com ambos os sexos juntos (H/L + A/A ou A/-) e com os sexos separados (H/L + A/A nas meninas, L/L + G/G nos meninos). Todas as três combinações se associaram com baixo risco de desenvolvimento de AM. Esses resultados sugerem que, pelo menos um alelo de alta atividade de MAOA_LPR nas meninas atuam com um efeito protetor contra o desenvolvimento da AM, em concordância com os resultados dos modelos bivariados, que sugeriram o modelo MAOA_LPR High-dominante como o mais adequado para explicar os efeitos genóticos. Nos meninos, por sua vez, a combinação de baixa atividade para MAOA_LPR e MAOB rs1799836 também sugere que a baixa atividade em ambas as enzimas diminui o risco de desenvolvimento de AM, embora a frequência de AM nos meninos se mostrou menor que nas meninas durante todo o estudo.

Aqui, é importante considerar que uma das possíveis limitações do estudo é um tamanho amostral insuficiente para se detectar outras diferenças estatisticamente significativas nas combinações de associação por MB-MDR. Por exemplo, a combinação L/L + G/G apresenta apenas 14 meninas, enquanto a combinação L/L + A/A apresenta apenas 6 meninas.

Uma outra limitação é a necessidade de se incluir outros genes envolvidos nas vias metabólicas de neurotransmissores do sistema monoaminérgico, como *COMT*, *SLC6A4*, *DAT1* e os receptores dopaminérgicos. Dessa forma, é necessário a inclusão deste e outros marcadores em futuros estudos com o objetivo de elucidar os mecanismos biológicos envolvidos na AM.

Os efeitos opostos observados para MAOA_LPR (meninas de baixa atividade com maior AM) e MAOB rs1799836 (meninos de baixa atividade com menor AM) poderiam ser explicados pelos diferentes alvos preferenciais das duas isoformas da MAO. Conforme descrito na Introdução, ambas isoformas metabolizam dopamina,

adrenalina e noradrenalina, enquanto a isoforma A também metaboliza serotonina e a isoforma B também metaboliza feniletilamina e benzilamina (CHAJKOWSKI-SCARRY; RIMOLDI, 2014). Como as MAO atuam na degradação de neurotransmissores, uma menor atividade de MAO poderia resultar em uma maior disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica. Um estudo anterior identificou um padrão de maior sensibilidade ao desenvolvimento de ansiedade por indivíduos com alelos de alta atividade no transportador de serotonina, que haviam sido submetidos a traumas na infância (KLAUKE et al., 2011), sugerindo não apenas efeitos genéticos, mas de interação gene-ambiente.

Alguns estudos sugerem, que crianças com maiores níveis de AM possuem uma maior ativação do sistema límbico, mais especificamente da amígdala, que também possui um tamanho reduzido nessas crianças (KUCIAN et al., 2018; YOUNG; WU; MENON, 2012), acarretando tanto em alterações estruturais quanto funcionais. O sistema límbico é uma região do sistema nervoso central rica em MAO (GINOVART et al., 2006). Além disso, a ativação do sistema límbico foi previamente associada com experiências aversivas (EISENBERGER; LIEBERMAN; WILLIAMS, 2003). Desta forma, é possível hipotetizar, que haja uma função destes polimorfismos no desenvolvimento da AM. Além disso, as diferenças entre genótipos hemizigotos e homozigotos detectadas para MAQ-A e MAQ-D, em conjunto com as diferenças de sexo apresentadas para MAQ-D, podem sugerir que as diferenças na atividade enzimática de MAO-A e MAO-B dependente de sexo e da região cerebral (SANFILIPPO et al., 2021) expliquem em parte as diferenças de sexo observadas no fenótipo. Entretanto, esse mesmo estudo não encontrou diferenças na expressão no giro do cíngulo em função do sexo, embora tenham sido encontradas diferenças na expressão de MAO-A e MAO-B em outras regiões envolvidas na neurobiologia de fenótipos da aprendizagem, como o córtex pré-frontal, parietal e occipital (OHLWEILLER, 2016; RUBINSTEN et al., 2018).

A correlação entre inteligência e AM não foi consistente em todas as escalas da MAQ, sendo significativa apenas nas escalas de autoeficácia e atitudes, tanto nas amostras geral quanto separadas por sexo, sugerindo que a inteligência seria relevante para as dimensões cognitivas (escalas MAQ-A e MAQ-B) da AM, mas não para as dimensões afetivas (escalas MAQ-C e MAQ-D) e este achado está de acordo com o descrito na literatura (ORBACH; HERZOG; FRITZ, 2019).

Quanto à inteligência, os resultados sugerem que, embora apresente diferenças de sexo, não há a influência de nenhum dos dois polimorfismos, independente do modelo genotípico analisado. De fato, sabe-se da influência genética na inteligência devido aos vários estudos acerca desse fenótipo (PLOMIN; DEARY, 2015; SAVAGE et al., 2018; SNIKERS et al., 2017) mas a maioria dos polimorfismos associados com inteligência contribuem com uma pequena parte da variância genética (CHABRIS et al., 2015; PLOMIN; VON STUMM, 2018). Por fim, alguns estudos na literatura apontam pequenas diferenças nas médias de inteligência entre os sexos, embora não haja consenso com relação às diferenças médias entre meninos e meninas (ARDEN; PLOMIN, 2006; FLORES-MENDOZA et al., 2013; ZIADA et al., 2019). Para uma discussão acerca das possíveis origens das diferenças de sexo para inteligência ver GIOFRÈ et al., 2022.

É importante ressaltar que os efeitos de sexo para Raven, TDE Ortografia, Transcodificação e MAQ-A surgirem em modelos contrastantes (por exemplo, MAOA_LPR High-dominante e MAOA_LPR Low-dominante), tanto para MAOA_LPR quanto para MAOB rs1799836 pode ser explicado pela presença das meninas heterozigotas nos diferentes grupos, sugerindo um papel importante desse genótipo no fenótipo, ainda que os efeitos genotípicos e de interação não tenham sido estatisticamente significativos, quando consideradas apenas as meninas, o que pode refletir uma limitação de tamanho amostral. Entretanto, a existência de modelos antagônicos significativos, mas com magnitudes de efeito pequenas, sugere que o efeito principal não esteja sendo capturado. Dentre fatores que poderiam explicar esse fenômeno destaca-se o nível socioeconômico, a qualidade do ensino, escolaridade dos pais, dentre outros aspectos já descritos na literatura (LI; XU; XIA, 2020; RÄSÄNEN; HAASE; FRITZ, 2019; ROMEO et al., 2022).

As perspectivas futuras envolvem: a análise dos efeitos da Transcodificação na AM; das implicações neuropsicológicas dos resultados dos modelos de ANOVA encontrados para TDE Ortografia e Transcodificação; dos resultados de interação gene-gene encontrados para Transcodificação. Além disso, seria necessário aumentar o tamanho amostral por meio de novas genotipagens com o objetivo de melhorar a precisão dos resultados de interação gene-gene, bem como a inclusão do polimorfismo *COMT* Val158Met. Por fim, estudos como este permitem uma melhor compreensão acerca da neurobiologia dos Transtornos de Aprendizagem, de modo a

contribuir com o desenvolvimento de estratégias de ensino adequadas e permitindo uma melhor aplicação de estratégias de intervenção em crianças diagnosticadas com dificuldades de aprendizagem desde a educação primária.

Apesar das limitações, os resultados encontrados neste estudo auxiliam na compreensão acerca da relação entre AM e desempenho em aritmética, além de fornecer novas evidências da existência de mecanismos biológicos subjacentes à AM, e como os marcadores genéticos analisados influenciam essa relação.

5 CONCLUSÃO

Este estudo, que tem uma natureza exploratória, permite concluir que há um efeito da atividade enzimática predita para MAO-A e MAO-B isoladamente sobre a AM. Além disso, também há um efeito de interação de alguns genótipos de *MAOA* e *MAOB*, influenciando a AM. Tanto os efeitos isolados, quanto os combinados são influenciados pelo sexo, sugerindo que as diferenças de sexo observadas na AM possam ter um *background* genético/neurobiológico e não apenas ambiental. Esses achados contribuem com a compreensão acerca da neurobiologia e possível etiologia da AM.

REFERÊNCIAS

- AIDAR, M.; LINE, S. R. P. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. **Brazilian Dental Journal**, v. 18, n. 2, p. 148–152, 2007.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANGELINI, A. L. et al. **Matrizes Progressivas Coloridas de Raven: Escala Especial. Manual**. São Paulo: CETEPP, 1999.
- ARDEN, R.; PLOMIN, R. Sex differences in variance of intelligence across childhood. **Personality and Individual Differences**, v. 41, n. 1, p. 39–48, jul. 2006.
- AUBREY, C.; DAHL, S.; GODFREY, R. **Early Mathematics Development and Later Achievement: Further Evidence** *Mathematics Education Research Joinhal*. [s.l: s.n.].
- BABIĆ LEKO, M. et al. Association of the MAOB rs1799836 Single Nucleotide Polymorphism and APOE ε4 Allele in Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer research**, v. 18, n. 7, p. 585–594, 2021.
- BALCIUNIENE, J. et al. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. **Human genetics**, v. 110, n. 1, p. 1–7, jan. 2002.
- BARNETT, J. H. et al. Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: A population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 2, p. 158–167, mar. 2011.
- BARROSO, C. et al. A meta-analysis of the relation between math anxiety and math achievement. **Psychological Bulletin**, v. 147, n. 2, p. 134–168, fev. 2021.
- BARROUILLET, P. et al. ADAPT: A Developmental, Asemantic, and Procedural Model for Transcoding From Verbal to Arabic Numerals. **Psychological Review**, v. 111, n. 2, p. 368–394, abr. 2004.
- BASTOS, J. A. et al. The prevalence of developmental dyscalculia in Brazilian public school system. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 3, p. 201–206, 1 mar. 2016.
- BEAVER, K. M. et al. Monoamine oxidase A genotype is associated with gang membership and weapon use. **Comprehensive Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 130–134, mar. 2010.
- BEAVER, K. M. et al. Exploring the association between the 2-repeat allele of the MAOA gene promoter polymorphism and psychopathic personality traits, arrests,

incarceration, and lifetime antisocial behavior. **Personality and Individual Differences**, v. 54, n. 2, p. 164–168, jan. 2013.

BELSKY, J.; BEAVER, K. M. Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 52, n. 5, p. 619–626, maio 2011.

BIEG, M. et al. Gender stereotype endorsement differentially predicts girls' and boys' trait-state discrepancy in math anxiety. **Frontiers in Psychology**, v. 6, 17 set. 2015.

BISHOP, D. V. M. The interface between genetics and psychology: Lessons from developmental dyslexia. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 282, n. 1806, 2015.

CALLE, M. L. et al. Mbmdr: An R package for exploring gene-gene interactions associated with binary or quantitative traits. **Bioinformatics**, v. 26, n. 17, p. 2198–2199, 1 jul. 2010.

CARREL, L.; WILLARD, H. F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. **Nature**, v. 434, n. 7031, p. 400–404, mar. 2005.

CARVALHO, M. R. S. et al. *MAOA-LPR* polymorphism and math anxiety: A marker of genetic susceptibility to social influences in girls? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1516, n. 1, p. 135–150, 28 out. 2022.

CASPI, A. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. **Science (New York, N.Y.)**, v. 297, n. 5582, p. 851–4, 2 ago. 2002.

CAVIOLA, S. et al. Math Performance and Academic Anxiety Forms, from Sociodemographic to Cognitive Aspects: a Meta-analysis on 906,311 Participants. **Educational Psychology Review**, v. 34, n. 1, p. 363–399, 1 mar. 2022.

CHABRIS, C. F. et al. The Fourth Law of Behavior Genetics. **Current Directions in Psychological Science**, v. 24, n. 4, p. 304–312, 12 ago. 2015.

CHAJKOWSKI-SCARRY, S.; RIMOLDI, J. M. **Monoamine oxidase A and B substrates: Probing the pathway for drug development.** *Future Medicinal Chemistry* Future Science, 2014.

CHAKRABORTI, B. et al. Genetic variants of MAOB affect serotonin level and specific behavioral attributes to increase autism spectrum disorder (ASD) susceptibility in males. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 71, p. 123–136, 3 nov. 2016.

CHATTOPADHYAY, A.; LU, T.-P. Gene-gene interaction: the curse of dimensionality. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 24, p. 813–813, dez. 2019.

CHO, H.-U. et al. Redefining differential roles of MAO-A in dopamine degradation and MAO-B in tonic GABA synthesis. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 7, p. 1148–1158, 9 jul. 2021.

CIPORA, K. et al. Mathematics anxiety—where are we and where shall we go? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1513, n. 1, p. 10–20, 1 jul. 2022.

DAVIES, G. et al. Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151). **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 758–767, 1 jun. 2016.

DECKERT, J. et al. **Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder** *Human Molecular Genetics*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://hmg.oxfordjournals.org/>>.

DEVINE, A. et al. Gender differences in mathematics anxiety and the relation to mathematics performance while controlling for test anxiety. **Behavioral and Brain Functions**, v. 8, n. 1, p. 33, 9 dez. 2012.

DLUGOS, A. M.; PALMER, A. A.; DE WIT, H. Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality traits in healthy humans. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 116, n. 10, p. 1323–34, out. 2009.

DUARTE, P.; CUADRADO, A.; LEÓN, R. Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 264, p. 229–259, 2021.

DUNCAN, G. J. et al. School readiness and later achievement. **Developmental Psychology**, v. 43, n. 6, p. 1428–1446, nov. 2007.

DUNCAN, J.; JOHNSON, S.; OU, X. M. **Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism. Drug discoveries & therapeutics**, 2012.

DWIGHT, Z.; PALAIS, R.; WITTEWER, C. Design Software for Small Amplicon Genotyping by High-Resolution Melting. **Journal of Molecular Diagnostics**, v. 15, n. 6, p. 926–927, 1 nov. 2013.

EDWARDS, A. C. et al. MAOA-uVNTR and early physical discipline interact to influence delinquent behavior. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 51, n. 6, p. 679–87, jun. 2010.

EISENBERGER, N. I.; LIEBERMAN, M. D.; WILLIAMS, K. D. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. **Science**, v. 302, n. 5643, p. 290–292, 10 out. 2003.

FALLA, M. et al. Genetic variants in levodopa-induced dyskinesia (LID): A systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 84, p. 52–60, mar. 2021.

FARIA, C. G. F. et al. A Brazilian Case of Treatment-Resistant Generalized Anxiety Disorder Successfully Treated with Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI). **Psiquiatria Danubina**, v. 32, n. Suppl 1, p. 139–141, set. 2020.

FERNÁNDEZ-TORRES, J. et al. Multifactor dimensionality reduction reveals a strong gene–gene interaction between STC1 and COL11A1 genes as a possible risk factor of knee osteoarthritis. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 4, p. 2627–2634, 1 abr. 2020.

FICKS, C. A.; WALDMAN, I. D. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR. **Behavior genetics**, v. 44, n. 5, p. 427–444, 1 set. 2014.

FLETCHER, J. M.; GRIGORENKO, E. L. **Neuropsychology of learning disabilities: The past and the future**. **Journal of the International Neuropsychological Society** Cambridge University Press, 1 out. 2017.

FLORES-MENDOZA, C. et al. Cognitive sex differences in reasoning tasks: Evidence from Brazilian samples of educational settings. **Intelligence**, v. 41, n. 1, p. 70–84, jan. 2013.

GALLARDO-PUJOL, D.; ANDRÉS-PUEYO, A.; MAYDEU-OLIVARES, A. MAOA genotype, social exclusion and aggression: an experimental test of a gene–environment interaction. **Genes, brain, and behavior**, v. 12, n. 1, p. 140–5, fev. 2013.

GAMES, P. A.; HOWELL, J. F. Pairwise Multiple Comparison Procedures with Unequal N's and/or Variances: A Monte Carlo Study. **Journal of Educational Statistics**, v. 1, n. 2, p. 113–125, 16 jun. 1976.

GIACOMONI, C. H. et al. Teste do Desempenho Escolar: evidências de validade do subteste de escrita. **Psico-USF**, v. 20, n. 1, p. 133–140, abr. 2015.

GINOVART, N. et al. Positron emission tomography quantification of [11C]-harmine binding to monoamine oxidase-A in the human brain. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 330–344, mar. 2006.

GIOFRÈ, D. et al. The Impasse on Gender Differences in Intelligence: a Meta-Analysis on WISC Batteries. **Educational Psychology Review**, v. 34, n. 4, p. 2543–2568, 22 dez. 2022.

GOLA, D. et al. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods. **Briefings in Bioinformatics**, v. 17, n. 2, p. 293–308, 1 mar. 2016.

GOMIDES, M. et al. **PRONUMERO - Bateria de Avaliação de Processamento e Cálculo Numérico**. São Paulo: Vetor Editora, 2021.

GUO, G. et al. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: Associations and MAOA promoter activity. **European Journal of Human Genetics**, v. 16, n. 5, p. 626–634, maio 2008.

HAASE, V. G. et al. Math Self-Assessment, but Not Negative Feelings, Predicts Mathematics Performance of Elementary School Children. **Child Development Research**, v. 2012, p. 1–10, 10 out. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA. **Nota Técnica: Indicador de Nível Socioeconômico das Escolas de Educação Básica (Inse)**. [s.l.: s.n.].

JÚLIO-COSTA, A. et al. Heterosis in COMT Val158Met polymorphism contributes to sex-differences in children's math anxiety. **Frontiers in Psychology**, v. 10, n. MAY, 2019.

KAKINUMA, S. et al. Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **eNeurologicalSci**, v. 19, p. 100239, jun. 2020.

KANT, T. et al. Association of the MAOA-uVNTR polymorphism with psychopathic traits may change from childhood to adolescence. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 272, n. 8, p. 1517–1521, 1 dez. 2022.

KLAUKE, B. et al. Serotonin transporter gene and childhood trauma - A G x e effect on anxiety sensitivity. **Depression and Anxiety**, v. 28, n. 12, p. 1048–1057, 21 dez. 2011.

KLEIN, M. O. et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 31–59, jan. 2019.

KO, C. H. et al. The Altered Brain Activation of Phonological Working Memory, Dual Tasking, and Distraction Among Participants With Adult ADHD and the Effect of the MAOA Polymorphism. **Journal of Attention Disorders**, v. 22, n. 3, p. 240–249, 1 fev. 2018.

KUCIAN, K. et al. Neurostructural correlate of math anxiety in the brain of children. **Translational psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 273, 10 dez. 2018.

LEE, J. J. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. **Nature Genetics**, v. 50, n. 8, p. 1112–1121, 1 ago. 2018.

LI, S.; XU, Q.; XIA, R. Relationship Between SES and Academic Achievement of Junior High School Students in China: The Mediating Effect of Self-Concept. **Frontiers in Psychology**, v. 10, 7 jan. 2020.

LINDBERG, S. M. et al. New trends in gender and mathematics performance: A meta-analysis. **Psychological Bulletin**, v. 136, n. 6, p. 1123–1135, 2010.

LÖHLE, M. et al. Functional MAOB Gene Intron 13 Polymorphism Predicts Dyskinesia in Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 2022, p. 1–6, 20 jan. 2022.

LOPES-SILVA, J. B. et al. Phonemic awareness as a pathway to number transcoding. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. JAN, 2014.

MADZARAC, Z. et al. The associations between COMT and MAO-B genetic variants with negative symptoms in patients with schizophrenia. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 43, n. 2, p. 618–636, 1 set. 2021.

MALANCHINI, M. et al. Genetic factors underlie the association between anxiety, attitudes and performance in mathematics. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

MELHUIISH, E. C. et al. **The early years: Preschool influences on mathematics achievement.** **Science**, 29 ago. 2008.

MERIKANGAS, K. R. et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 980–989, out. 2010.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, n. 3, p. 1215–1215, 1988.

MOREAU, C. et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. **Brain**, v. 138, n. 5, p. 1271–1283, maio 2015.

MOURA, R. et al. Transcoding abilities in typical and atypical mathematics achievers: The role of working memory and procedural and lexical competencies. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 116, n. 3, p. 707–727, nov. 2013.

MUÑEZ, D.; BULL, R.; LEE, K. Socioeconomic status, home mathematics environment and math achievement in kindergarten: A mediation analysis. **Developmental Science**, v. 24, n. 6, 1 nov. 2021.

MUSSO, M. F. et al. Identifying Reliable Predictors of Educational Outcomes Through Machine-Learning Predictive Modeling. **Frontiers in Education**, v. 5, 16 jul. 2020.

NAM, M.-H. et al. Revisiting the Role of Astrocytic MAOB in Parkinson's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 8, 18 abr. 2022.

NILSSON, K. W. et al. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 125, n. 11, p. 1601–1626, nov. 2018.

OHLWEILLER, L. Introdução aos Transtornos da Aprendizagem. Em: ROTTA, N. T.; OHLWEILLER, L.; RIESGO, R. DOS S. (Eds.). **Transtornos da Aprendizagem: Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 107–111.

OLIVEIRA-PAULA, G. H. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms affect the changes in blood pressure and nitric oxide bioavailability induced by propofol. **Nitric Oxide**, v. 75, p. 77–84, maio 2018.

ORBACH, L.; HERZOG, M.; FRITZ, A. Relation of state-and trait-math anxiety to intelligence, math achievement and learning motivation. **Journal of Numerical Cognition**, v. 5, n. 3, p. 371–399, 2019.

PETERSON, R. L.; PENNINGTON, B. F. Developmental dyslexia. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 11, p. 283–307, 1 mar. 2015.

PLOMIN, R.; DEARY, I. J. Genetics and intelligence differences: five special findings. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 98–108, fev. 2015.

PLOMIN, R.; VON STUMM, S. The new genetics of intelligence. **Nature Reviews Genetics**, v. 19, n. 3, p. 148–159, 8 mar. 2018.

POSYNICK, B. J.; BROWN, C. J. Escape From X-Chromosome Inactivation: An Evolutionary Perspective. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 7, 22 out. 2019.

RÄSÄNEN, P.; HAASE, V. G.; FRITZ, A. Challenges and future perspectives. Em: **International Handbook of Mathematical Learning Difficulties: From the Laboratory to the Classroom**. [s.l.] Springer International Publishing, 2019. p. 799–828.

RESCORLA, L. et al. Behavioral and Emotional Problems Reported by Parents of Children Ages 6 to 16 in 31 Societies. **Journal of Emotional and Behavioral Disorders**, v. 15, n. 3, p. 130–142, 13 jul. 2007.

RIETVELD, C. A. et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. **Science**, v. 340, n. 6139, p. 1467–1471, 2013.

RITCHIE, M. et al. **Multifactor-Dimensionality Reduction Reveals High-Order Interactions among Estrogen-Metabolism Genes in Sporadic Breast Cancer** *Am. J. Hum. Genet.* [s.l: s.n.].

RITCHIE, S. J.; BATES, T. C. Enduring Links From Childhood Mathematics and Reading Achievement to Adult Socioeconomic Status. **Psychological Science**, v. 24, n. 7, p. 1301–1308, 2013.

RODRÍGUEZ-RAMOS, Á. et al. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 9, 1 set. 2019.

ROETTGER, M. E. et al. The Association Between the MAOA 2R Genotype and Delinquency Over Time Among Men: The Interactive Role of Parental Closeness and Parental Incarceration. **Criminal Justice and Behavior**, v. 43, n. 8, p. 1076–1094, 1 ago. 2016.

ROMEO, R. R. et al. Socioeconomic dissociations in the neural and cognitive bases of reading disorders. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 58, p. 101175, dez. 2022.

RUBINSTEN, O. et al. A Framework for Studying the Heterogeneity of Risk Factors in Math Anxiety. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, 3 dez. 2018.

SABOL, S. Z.; HU, S.; HAMER, D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. **Human Genetics**, v. 103, n. 3, p. 273–279, 17 set. 1998.

SAMPAIO, T. F. et al. *MAO-B* and *COMT* Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 7, p. 920–926, jul. 2018.

SANFILIPPO, C. et al. Sex-dependent monoamine oxidase isoforms expression patterns during human brain ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 197, 1 jul. 2021.

SANTOS, F. C. DOS. **Contribuição de polimorfismos funcionais em genes do sistema monoaminérgico para a ansiedade matemática em crianças em idade escolar**. Tese—Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2019.

SAVAGE, J. E. et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. **Nature genetics**, v. 50, n. 7, p. 912–919, jul. 2018.

SAVITZ, J.; SOLMS, M.; RAMESAR, R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. **Genes, Brain and Behavior**, v. 5, n. 4, p. 311–328, jun. 2006.

SHALEV, R. S. et al. **Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis**. [s.l: s.n.].

SHIH, J. C.; CHEN, K.; RIDD, M. J. **MONOAMINE OXIDASE: From Genes to Behavior***Annu. Rev. Neurosci.* [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.annualreviews.org>.

SHULMAN, K. I.; HERRMANN, N.; WALKER, S. E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. **CNS drugs**, v. 27, n. 10, p. 789–97, out. 2013.

SILVA, E. DE O. et al. Do boys with MAOA_LPR*2R allele present cognitive and learning impairments? **Dementia & neuropsychologia**, v. 16, n. 2, p. 162–170, 2022.

SILVER, A. M.; LIBERTUS, M. E. Environmental influences on mathematics performance in early childhood. **Nature Reviews Psychology**, v. 1, n. 7, p. 407–418, 13 maio 2022.

SNIEKERS, S. et al. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. **Nature genetics**, v. 49, n. 7, p. 1107–1112, jul. 2017.

SPELKE, E. S. Sex Differences in Intrinsic Aptitude for Mathematics and Science?: A Critical Review. **American Psychologist**, v. 60, n. 9, p. 950–958, 2005.

SPIELBERGER, C. D. **Anxiety: Current trends in theory and research**. Academic Press, 1975.

STEIN, L. M. **TDE - Teste de desempenho escolar: Manual para aplicação e interpretação**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1994.

STETLER, D. A. et al. Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 58, p. 69–75, nov. 2014.

SUN, X. et al. The MAOA Gene Influences the Neural Response to Psychosocial Stress in the Human Brain. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, 15 maio 2020.

TAKEUCHI, H. et al. Childhood socioeconomic status is associated with psychometric intelligence and microstructural brain development. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, 1 dez. 2021.

TAN, Y.-Y.; JENNER, P.; CHEN, S.-D. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. **Journal of Parkinson's disease**, v. 12, n. 2, p. 477–493, 2022.

TANG, S. et al. Adolescent Pregnancy's Intergenerational Effects: Does an Adolescent Mother's Education Have Consequences for Her Children's Achievement? **Journal of Research on Adolescence**, v. 26, n. 1, p. 180–193, 1 mar. 2016.

THOMAS, S. J. et al. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 4, p. 433–49, abr. 2015.

TIPTON, K. F. 90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 125, n. 11, p. 1519–1551, nov. 2018.

TURKHEIMER, E. Three laws of behavior genetics and what they mean. **Current Directions in Psychological Science**, v. 9, n. 5, p. 160–164, 2000.

UNTERGASSER, A. et al. Primer3—new capabilities and interfaces. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. 15, p. e115–e115, ago. 2012.

URREA, V. et al. **mbmdr: Model Based Multifactor Dimensionality Reduction**, 2012.

VAN MIER, H. I.; SCHLEEPEN, T. M. J.; VAN DEN BERG, F. C. G. Gender differences regarding the impact of math anxiety on arithmetic performance in second and fourth graders. **Frontiers in Psychology**, v. 9, n. JAN, 18 jan. 2019.

VERHOEVEN, F. E. A. et al. The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. **Brain and Behavior**, v. 2, n. 6, p. 806–813, 5 nov. 2012.

WANG, Z. et al. Who is afraid of math? Two sources of genetic variance for mathematical anxiety. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 55, n. 9, p. 1056–1064, 2014.

WOOD, G. et al. Math Anxiety Questionnaire: Similar Latent Structure in Brazilian and German School Children. **Child Development Research**, v. 2012, p. 1–10, 26 nov. 2012.

XU, H.-M. et al. GMDR: Versatile Software for Detecting Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Underlying Complex Traits. **Current Genomics**, v. 17, n. 5, p. 396–402, 3 ago. 2016.

YOUNG, C. B.; WU, S. S.; MENON, V. The Neurodevelopmental Basis of Math Anxiety. **Psychological Science**, v. 23, n. 5, p. 492–501, 20 maio 2012.

ZHANG, C. et al. Multifactor dimensionality reduction reveals the effect of interaction between ERAP1 and IFIH1 polymorphisms in psoriasis susceptibility genes. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 8 nov. 2022.

ZIADA, K. E. et al. GENDER DIFFERENCES IN INTELLIGENCE OF 5- TO 11-YEAR-OLDS ON THE COLOURED PROGRESSIVE MATRICES IN EGYPT. **Journal of biosocial science**, v. 51, n. 1, p. 154–156, jan. 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Resultados não significativos para o Raven

Tabela Apêndice A.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o Raven (ANOVA de uma via)

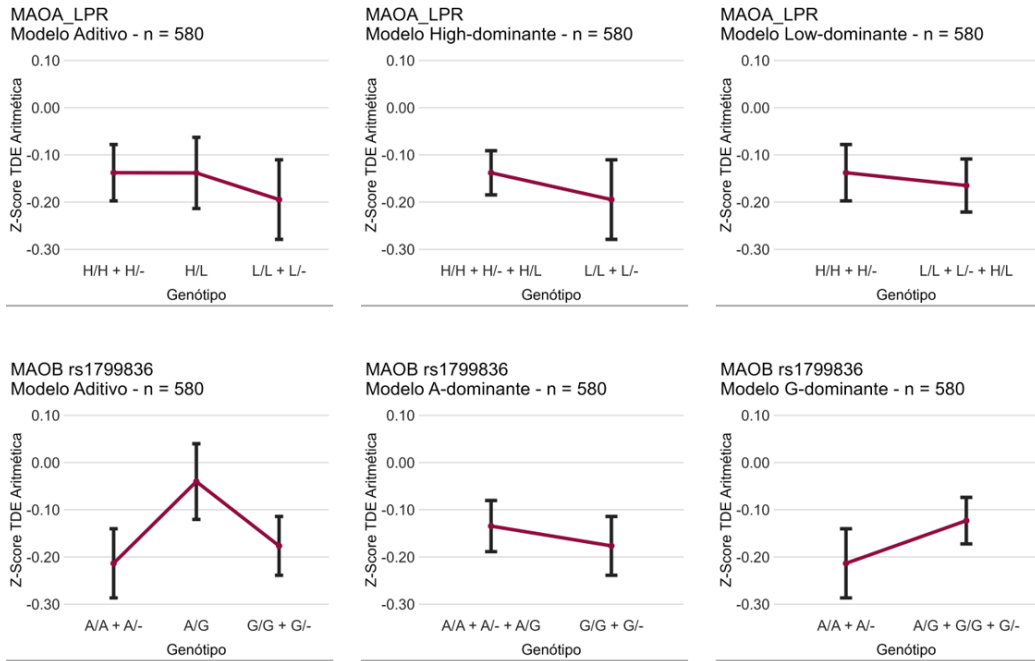
Variável dependente	Modelo	F	b	w	<i>p-value</i>	η^2
Raven	Aditivo	0,869	0,957	317,59	0,420	0,003
	MAOA_LPR					
	High-dominante	0,138	0,076	318,47	0,710	<0,001
	Low-dominante	0,732	0,403	318,14	0,393	0,001
	MAOB rs1799836					
	Aditivo	1,896	2,080	316,47	0,151	0,007
	A-dominante	0,180	0,999	318,45	0,671	<0,001
	G-dominante	1,714	0,942	317,61	0,191	0,003

Nota: *F* = valor da distribuição *F*; *b* = variação inter-grupos; *w* = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

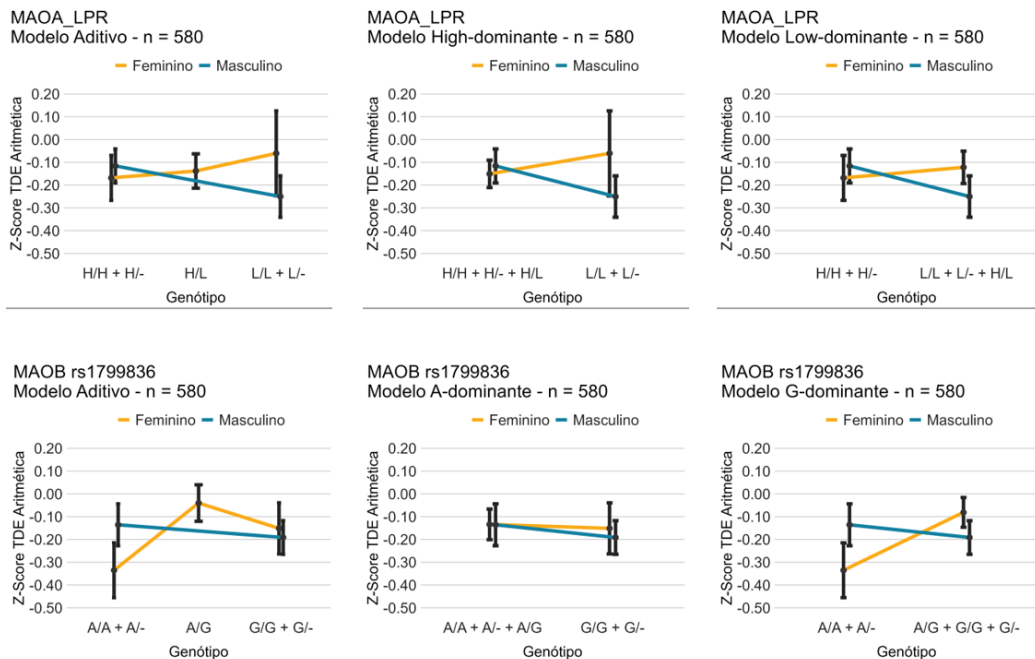
APÊNDICE B - Resultados não significativos para o TDE Aritmética

Figura Apêndice B.1 - Modelos genotípicos univariados para TDE Aritmética



Fonte: elaborado pelo autor

Figura Apêndice B.2 - Modelos genotípicos bivariados para TDE Aritmética



Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice B.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Aritmética (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Aritmética	Aditivo	0,178	0,346	560,96	0,837	0,001	
	MAOA_LPR	High-dominante	0,357	0,346	560,96	0,550	0,001
		Low-dominante	0,109	0,106	561,20	0,741	<0,001
		Aditivo	1,433	2,774	558,53	0,239	0,005
	MAOB rs1799836	A-dominante	0,254	0,247	561,06	0,614	<0,001
		G-dominante	1,062	1,030	560,27	0,303	0,002

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice B.2 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Aritmética (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Aritmética	Aditivo	Genótipo	0,038	0,073		0,963	<0,001	
		Sexo	0,398	0,387	559,70	0,529	0,001	
		Interação	1,240	1,207		0,266	0,002	
	MAOA_LPR	High-dominante	Genótipo	0,046	0,045		0,830	<0,001
			Sexo	0,566	0,550	559,77	0,452	0,001
			Interação	1,192	1,158		0,275	0,002
	Low-dominante	Genótipo	0,268	0,261		0,605	<0,001	
		Sexo	0,198	0,193	559,90	0,656	<0,001	
		Interação	1,130	1,099		0,288	0,002	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	1,820	3,524		0,163	0,006
			Sexo	0,649	0,628	578,96	0,421	0,001
			Interação	1,463	1,417		0,227	0,002
		A-dominante	Genótipo	0,177	0,173		0,674	<0,001
			Sexo	0,058	0,057	583,14	0,810	<0,001
			Interação	0,048	0,047		0,826	<0,001

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2
		Genótipo	1,216	1,177		0,271	0,003
	G-dominante	Sexo	0,246	0,238	579,41	0,620	<0,001
		Interação	2,963	2,867		0,086	0,004

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

APÊNDICE C - Resultados não significativos para a MAQ-A

Tabela Apêndice C.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-A (ANOVA de uma via)

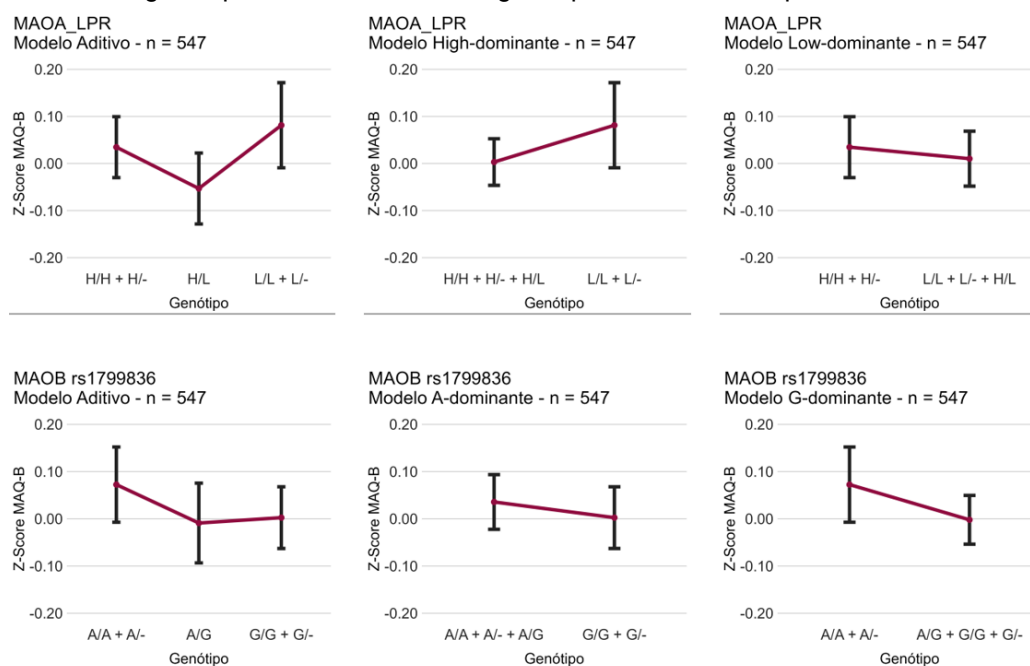
Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2
MAQ-A	Aditivo	0,288	0,614	579,48	0,750	0,001
	MAOA_LPR					
	High-dominante	0,460	0,490	579,61	0,498	0,001
	Low-dominante	0,008	0,008	580,09	0,930	<0,001
	Aditivo	0,020	0,042	580,06	0,980	<0,001
	MAOB rs1799836					
A-dominante	0,037	0,039	580,06	0,849	<0,001	
G-dominante	0,025	0,026	580,07	0,875	<0,001	

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

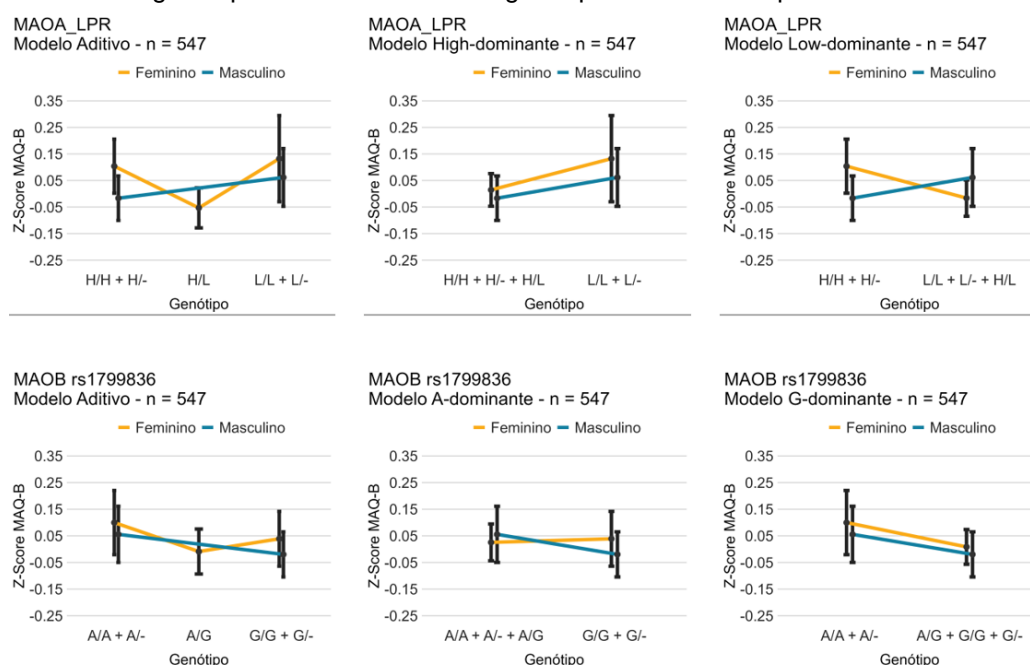
APÊNDICE D - Resultados não significativos para a MAQ-B

Figura Apêndice D.1 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-B



Fonte: elaborado pelo autor

Figura Apêndice D.2 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-B



Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice D.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-B (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-B	Aditivo	0,654	1,350	561,26	0,520	0,002	
	MAOA_LPR	High-dominante	0,596	0,614	561,99	0,441	0,001
		Low-dominante	0,079	0,082	562,52	0,778	<0,001
		Aditivo	0,328	0,678	561,93	0,721	0,001
	MAOB rs1799836	A-dominante	0,141	0,145	562,46	0,708	<0,001
		G-dominante	0,646	0,666	561,94	0,422	0,001

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice D.2 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-B (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-B	Aditivo	Genótipo	0,905	1,870		0,405	0,003	
		Sexo	0,670	0,692	560,18	0,414	0,001	
		Interação	0,045	0,047		0,831	<0,001	
	MAOA_LPR	High-dominante	Genótipo	0,776	0,803		0,379	0,001
			Sexo	0,210	0,218	561,76	0,647	<0,001
			Interação	0,031	0,033		0,859	<0,001
	Low-dominante	Low-dominante	Genótipo	0,054	0,056		0,816	<0,001
			Sexo	0,057	0,059	561,20	0,812	<0,001
			Interação	1,219	1,260		0,270	0,002
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,404	0,837		0,668	0,002
			Sexo	0,237	0,246	575,98	0,626	0,001
			Interação	0,005	0,005		0,946	<0,001
		A-dominante	Genótipo	0,112	0,116		0,738	<0,001
			Sexo	0,024	0,025	576,52	0,877	<0,001
	Interação	0,230	0,239		0,631	0,001		

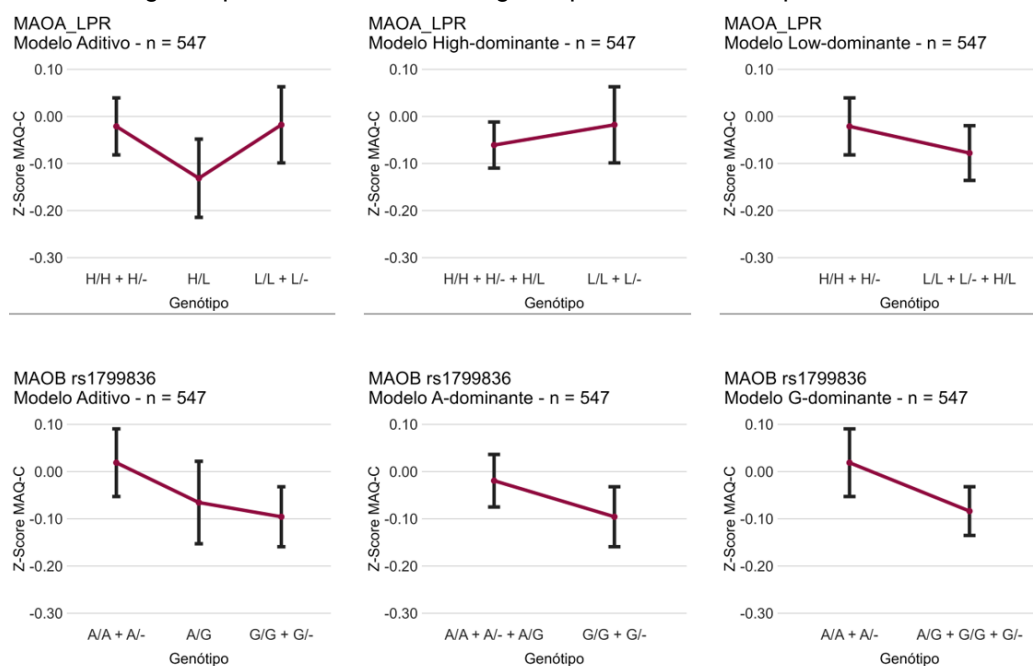
Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2
		Genótipo	0,757	0,784		0,384	0,001
	G-dominante	Sexo	0,143	0,148	576,48	0,705	<0,001
		Interação	0,007	0,007		0,933	<0,001

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

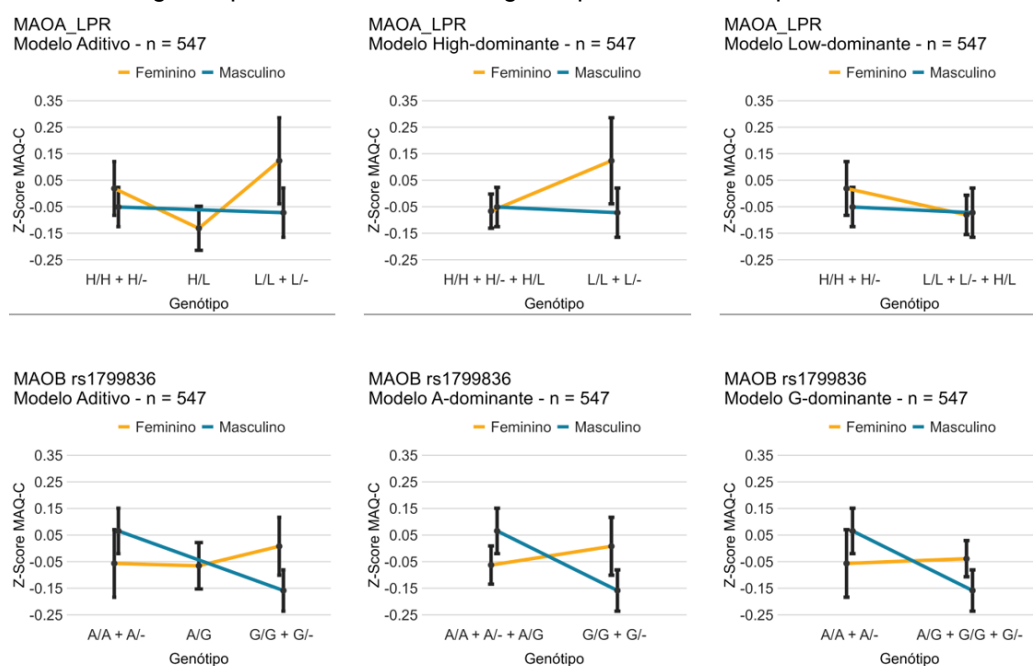
APÊNDICE E - Resultados não significativos para a MAQ-C

Figura Apêndice E.1 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-C



Fonte: elaborado pelo autor

Figura Apêndice E.2 - Modelos genotípicos bivariados para MAQ-C



Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice E.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-C (ANOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-C	Aditivo	0,773	1,483	520,21	0,462	0,003	
	MAOA_LPR	High-dominante	0,227	0,218	521,48	0,634	<0,001
		Low-dominante	0,489	0,469	521,23	0,485	0,001
	MAOB rs1799836	Aditivo	0,624	1,198	520,50	0,536	0,002
		A-dominante	0,736	0,707	520,99	0,391	0,001
		G-dominante	1,165	1,117	520,58	0,281	0,002

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice E.2 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-C (ANOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-C	Aditivo	Genótipo	1,648	3,164		0,193	0,006	
		Sexo	1,836	1,762	518,45	0,176	0,003	
		Interação	0,395	0,380		0,530	0,001	
	MAOA_LPR	High-dominante	Genótipo	0,797	0,766		0,372	0,001
			Sexo	0,987	0,949	520,14	0,321	0,002
			Interação	1,189	1,143		0,276	0,002
	Low-dominante	Low-dominante	Genótipo	0,550	0,529		0,459	0,001
			Sexo	0,206	0,198	520,79	0,650	<0,001
			Interação	0,246	0,237		0,620	<0,001
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,305	0,586		0,737	0,001
			Sexo	0,089	0,086	534,55	0,765	<0,001
			Interação	2,255	2,164		0,134	0,007
		A-dominante	Genótipo	0,628	0,601		0,429	0,001
			Sexo	0,110	0,105	534,55	0,741	<0,001
		Interação	2,980	2,854		0,085	0,009	

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2
		Genótipo	1,136	1,0889		0,287	0,002
	G-dominante	Sexo	0,002	0,001	535,58	0,969	<0,001
		Interação	1,868	1,791		0,172	0,005

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

APÊNDICE F - Resultados não significativos para a MAQ-D

Figura Apêndice F.1 - Modelos genotípicos univariados para MAQ-D

Variável dependente	Modelo	F	b	w	p-value	η^2
MAQ-D	Aditivo	0,031	0,056	494,63	0,969	<0,001
	MAOA_LPR					
	High-dominante	0,061	0,056	494,63	0,804	<0,001
	Low-dominante	0,025	0,023	494,66	0,875	<0,001
	Aditivo	1,896	2,080	492,68	0,151	0,007
	MAOB rs1799836					
	A-dominante	0,180	0,999	492,69	0,671	<0,001
	G-dominante	1,714	0,942	493,90	0,191	0,003

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

APÊNDICE G - Resultados das ANCOVAs de uma via

Tabela Apêndice G.1 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o Raven controlados para INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Raven	Aditivo	Genótipo	0,810	0,890	315,60	0,446	0,003	
		INSE	3,600	1,970		0,058	0,006	
	MAOA_LPR High-dominante	Genótipo	0,080	0,044	316,46	0,778	<0,001	
		INSE	3,663	2,009		0,056	0,006	
	Low-dominante	Genótipo	0,781	0,428	316,08	0,377	0,001	
		INSE	3,772	2,066		0,053	0,007	
	Aditivo	Genótipo	2,032	2,217	314,29	0,132	0,007	
		INSE	3,993	2,179		0,046	0,007	
	MAOB rs1799836	A-dominante	Genótipo	0,110	0,060	316,45	0,740	<0,001
			INSE	3,652	2,003		0,056	0,006
		G-dominante	Genótipo	2,062	1,127	315,38	0,152	0,004
			INSE	4,075	2,227		0,044	0,007

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.2 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Aritmética controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	<i>p-value</i>	η^2	
TDE Aritmética	MAOA_LPR	Genótipo	0,672	1,105		0,511	0,002	
		Aditivo	INSE	31,306	25,734	472,66	<0,001	0,054
			Raven	68,169	56,036		<0,001	0,119
			Genótipo	1,082	0,889		0,299	0,002
		High-dominante	INSE	31,289	25,687	472,87	<0,001	0,054
			Raven	68,001	55,826		<0,001	0,118
			Genótipo	0,020	0,016		0,888	<0,001
		Low-dominante	INSE	30,782	25,317	473,75	<0,001	0,053
			Raven	67,507	55,523		<0,001	0,117
	Genótipo		2,859	4,665		0,058	0,010	
	MAOB rs1799836	Aditivo	INSE	30,198	24,636	469,10	<0,001	0,052
			Raven	70,986	57,912		<0,001	0,122
			Genótipo	0,932	0,766		0,335	0,002
		A-dominante	INSE	31,252	25,664	473,00	<0,001	0,054
			Raven	67,998	55,838		<0,001	0,118
			Genótipo	1,504	1,234		0,221	0,003
		G-dominante	INSE	29,800	24,446	472,53	<0,001	0,052
			Raven	68,826	56,462		<0,001	0,119

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. *F* = valor da distribuição F; *b* = variação inter-grupos; *w* = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.3 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Ortografia controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Ortografia	MAOA_LPR	Genótipo	4,187	6,397		0,016	0,015	
		Aditivo	INSE	36,127	27,601	439,30	<0,001	0,063
			Raven	58,931	45,024		<0,001	0,102
			Genótipo	7,215	5,514		0,007	0,013
		High-dominante	INSE	35,985	27,500	440,19	<0,001	0,063
			Raven	58,222	44,494		<0,001	0,101
			Genótipo	0,323	0,250		0,570	0,001
		Low-dominante	INSE	34,283	26,513	445,45	<0,001	0,060
			Raven	56,675	43,829		<0,001	0,098
	Genótipo		2,136	3,288		0,119	0,007	
	MAOB rs1799836	Aditivo	INSE	33,842	26,038	442,41	<0,001	0,058
			Raven	59,371	45,681		<0,001	0,103
			Genótipo	1,286	0,993		0,257	0,002
		A-dominante	INSE	34,793	26,863	444,71	<0,001	0,060
			Raven	57,389	44,308		<0,001	0,100
			Genótipo	0,572	0,442		0,450	0,001
		G-dominante	INSE	33,455	25,861	445,26	<0,001	0,058
			Raven	57,571	44,504		<0,001	0,100

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. *F* = valor da distribuição F; *b* = variação inter-grupos; *w* = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.4 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a Transcodificação controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Transcodificação	MAOA_LPR	Aditivo	Genótipo	3,025	5,696		0,049	0,011
			INSE	10,829	10,197	537,63	0,001	0,019
			Raven	57,048	53,714		<0,001	0,100
		High-dominante	Genótipo	0,282	0,268		0,595	<0,001
			INSE	10,925	10,372	543,06	0,001	0,019
			Raven	58,828	55,852		<0,001	0,104
		Low-dominante	Genótipo	2,949	2,787		0,086	0,005
			INSE	11,338	10,714	540,54	0,001	0,020
			Raven	58,057	54,865		<0,001	0,101
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,098	0,187		0,906	<0,001
			INSE	10,845	10,316	543,14	0,001	0,019
			Raven	58,538	55,683		<0,001	0,103
		A-dominante	Genótipo	0,154	0,146		0,695	<0,001
			INSE	10,955	10,403	543,18	0,001	0,019
			Raven	58,798	55,836		<0,001	0,103
G-dominante		Genótipo	0,156	0,148		0,693	<0,001	
		INSE	10,881	10,333	543,18	0,001	0,019	
		Raven	59,083	56,106		<0,001	0,103	

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.5 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-A controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2
MAQ-A	Aditivo	Genótipo	0,164	0,341		0,848	0,001
		INSE	4,873	5,049	561,57	0,028	0,009
		Raven	11,251	11,657		0,001	0,021
	MAOA_LPR High-dominante	Genótipo	0,309	0,319		0,579	0,001
		INSE	4,888	5,055	561,59	0,027	0,009
		Raven	11,351	11,739		0,001	0,021
	MAOA_LPR Low-dominante	Genótipo	0,034	0,035		0,854	<0,001
		INSE	5,014	5,189	561,87	0,026	0,009
		Raven	11,373	11,768		0,001	0,021
	Aditivo	Genótipo	0,078	0,162		0,925	<0,001
		INSE	5,058	5,243	561,75	0,025	0,009
		Raven	11,339	11,753		0,001	0,021
	MAOB rs1799836 A-dominante	Genótipo	0,141	0,146		0,707	<0,001
		INSE	5,112	5,289	561,76	0,024	0,009
		Raven	11,376	11,770		0,001	0,021
MAOB rs1799836 G-dominante	Genótipo	0,013	0,014		0,908	<0,001	
	INSE	5,047	5,223	561,89	0,025	0,009	
	Raven	11,242	11,633		0,001	0,021	

Nota: Valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.6 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-B controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-B	MAOA_LPR	Genótipo	0,709	1,465		0,493	0,003	
		Aditivo	INSE	0,000	0,000	559,68	0,986	<0,001
			Raven	1,517	1,566		0,219	0,003
			Genótipo	0,596	0,616		0,440	0,001
		High-dominante	INSE	0,001	0,001	560,53	0,981	<0,001
			Raven	1,409	1,454		0,236	0,003
			Genótipo	0,111	0,115		0,739	<0,001
		Low-dominante	INSE	0,006	0,006	561,03	0,940	<0,001
			Raven	1,442	1,489		0,230	0,003
	Genótipo		0,406	0,839		0,667	0,001	
	MAOB rs1799836	Aditivo	INSE	0,017	0,017	560,31	0,897	<0,001
			Raven	1,564	1,617		0,212	0,003
			Genótipo	0,128	0,132		0,721	<0,001
		A-dominante	INSE	0,007	0,008	561,02	0,932	<0,001
			Raven	1,397	1,444		0,238	0,003
			Genótipo	0,779	0,804		0,378	0,001
		G-dominante	INSE	0,017	0,018	560,34	0,895	<0,001
			Raven	1,544	1,594		0,215	0,003

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.7 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-C controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2
MAQ-C	Aditivo	Genótipo	0,811	1,562		0,445	0,003
		INSE	0,407	0,391	519,72	0,524	0,001
		Raven	0,075	0,072		0,784	<0,001
	MAOA_LPR High-dominante	Genótipo	0,259	0,250		0,611	<0,001
		INSE	0,392	0,378	521,03	0,531	0,001
		Raven	0,047	0,045		0,829	<0,001
	MAOA_LPR Low-dominante	Genótipo	0,485	0,467		0,486	0,001
		INSE	0,344	0,332	520,81	0,558	0,001
		Raven	0,059	0,057		0,809	<0,001
	Aditivo	Genótipo	0,588	1,134		0,556	0,002
		INSE	0,266	0,257	520,15	0,606	<0,001
		Raven	0,071	0,069		0,789	<0,001
	MAOB rs1799836 A-dominante	Genótipo	0,674	0,648		0,412	0,001
		INSE	0,307	0,296	520,63	0,580	0,001
		Raven	0,043	0,041		0,836	<0,001
	MAOB rs1799836 G-dominante	Genótipo	1,110	1,067		0,293	0,002
		INSE	0,271	0,261	520,21	0,603	0,001
		Raven	0,080	0,077		0,777	<0,001

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice G.8 - Efeitos de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-D controlados para Raven e INSE (ANCOVA de uma via)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-D	MAOA_LPR	Aditivo	Genótipo	0,051	0,093		0,950	<0,001
			INSE	1,168	1,058	490,90	0,280	0,002
			Raven	2,675	2,423		0,103	0,005
		High-dominante	Genótipo	0,097	0,088		0,755	<0,001
			INSE	1,169	1,057	490,90	0,280	0,002
			Raven	2,675	2,418		0,103	0,005
		Low-dominante	Genótipo	0,012	0,011		0,911	<0,001
			INSE	1,140	1,031	490,98	0,286	0,002
			Raven	2,655	2,401		0,104	0,005
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	1,000	1,805		0,369	0,004
			INSE	0,961	0,868	489,18	0,327	0,002
			Raven	2,648	2,390		0,104	0,005
		A-dominante	Genótipo	1,968	1,773		0,161	0,004
			INSE	0,986	0,888	489,22	0,321	0,002
			Raven	2,619	2,360		0,106	0,005
		G-dominante	Genótipo	0,920	0,831		0,338	0,002
			INSE	0,985	0,889	490,16	0,321	0,002
			Raven	2,876	2,596		0,090	0,005

Nota: F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

APÊNDICE H - Resultados das ANCOVAs de duas vias

Tabela Apêndice H.1 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o Raven controlados para INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Raven	MAOA_LPR	Aditivo	Genótipo	0,107	0,117	313,5	0,898	<0,001
			Sexo	3,650	1,993		0,057	0,006
			Interação	0,051	0,028		0,822	<0,001
			INSE	3,643	1,989		0,057	0,006
		High-dominante	Genótipo	0,198	0,108	313,5	0,657	<0,001
			Sexo	4,248	2,316		0,040	0,007
			Interação	0,039	0,021		0,844	<0,001
			INSE	3,646	1,988		0,057	0,006
		Low-dominante	Genótipo	0,095	0,052	313,5	0,758	<0,001
			Sexo	4,687	2,556		0,031	0,008
			Interação	0,000	<0,001		0,993	<0,001
			INSE	3,577	1,950		0,059	0,006
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,315	0,342	312,2	0,730	0,001
			Sexo	2,839	1,544		0,093	0,005
			Interação	1,487	0,809		0,223	0,003
			INSE	3,814	2,074		0,051	0,007
		A-dominante	Genótipo	0,126	0,068	312,2	0,723	<0,001
			Sexo	4,310	2,340		0,038	0,007
			Interação	2,377	1,291		0,124	0,004
			INSE	3,781	2,053		0,052	0,007
		G-dominante	Genótipo	0,784	0,426	312,6	0,376	0,001
			Sexo	5,094	2,769		0,024	0,009
			Interação	0,880	0,479		0,349	0,002
			INSE	3,802	2,067		0,052	0,007

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F ; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.2 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Aritmética controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Aritmética	MAOA_LPR	Genótipo	0,054	0,089		0,947	<0,001	
		Sexo	1,478	1,215		0,225	0,003	
		Aditivo	Interação	0,905	0,744	471,2	0,342	0,002
			Raven	69,07	56,80		<0,001	0,121
			INSE	30,55	25,13		<0,001	0,053
			Genótipo	0,181	0,149		0,670	<0,001
			Sexo	1,902	1,562		0,168	0,003
		High-dominante	Interação	0,829	0,681	471,3	0,363	0,001
			Raven	69,16	56,78		<0,001	0,120
			INSE	30,62	25,14		<0,001	0,053
	Genótipo		0,323	0,265		0,570	0,001	
	Sexo		1,925	1,580		0,166	0,003	
	Low-dominante	Interação	1,105	0,907	471,3	0,294	0,002	
		Raven	69,15	56,77		<0,001	0,120	
		INSE	30,89	25,36		<0,001	0,054	
		Genótipo	2,140	3,499		0,119	0,007	
		Sexo	0,009	0,007		0,926	<0,001	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Interação	0,813	0,665	468,4	0,368	0,001
			Raven	69,62	56,91		<0,001	0,121
			INSE	30,18	24,67		<0,001	0,053
Genótipo			0,376	0,309		0,540	0,001	
Sexo			1,096	0,901		0,296	0,002	
A-dominante		Interação	0,016	0,013	472,0	0,901	<0,001	
		Raven	68,83	56,60		<0,001	0,120	
		INSE	31,13	25,60		<0,001	0,054	
		Genótipo	1,163	0,952		0,281	0,002	
		Sexo	0,198	0,162		0,656	<0,001	
G-dominante	Interação	2,394	1,959	469,6	0,122	0,004		
	Raven	68,92	56,39		<0,001	0,120		
	INSE	30,25	24,75		<0,001	0,053		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F ; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.3 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre o TDE Ortografia controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
TDE Ortografia	MAOA_LPR	Genótipo	1,204	1,831		0,301	0,004	
		Sexo	4,664	3,547		0,031	0,008	
		Aditivo	Interação	0,394	0,300	435,7	0,531	0,001
			Raven	61,55	46,80		<0,001	0,107
			INSE	35,62	27,09		<0,001	0,062
			Genótipo	2,770	2,103		0,097	0,005
		High-dominante	Sexo	5,323	4,040		0,021	0,009
			Interação	0,408	0,310	435,7	0,523	0,001
			Raven	61,65	46,80		<0,001	0,107
			INSE	35,69	27,09		<0,001	0,062
	Low-dominante	Genótipo	2,179	1,655		0,140	0,004	
		Sexo	10,67	8,106		0,001	0,019	
		Interação	1,726	1,311	436,0	0,189	0,003	
		Raven	61,77	46,92		<0,001	0,108	
			INSE	35,31	26,82		<0,001	0,062
	MAOB rs1799836	Aditivo	Genótipo	0,132	0,202		0,876	<0,001
			Sexo	5,168	3,954		0,023	0,009
			Interação	0,163	0,125	438,4	0,687	<0,001
			Raven	61,86	47,33		<0,001	0,108
			INSE	34,68	26,53		<0,001	0,061
A-dominante		Genótipo	0,079	0,060		0,779	<0,001	
		Sexo	7,270	5,553		0,007	0,013	
		Interação	0,313	0,239	438,5	0,576	0,001	
		Raven	61,94	47,32		<0,001	0,108	
		INSE	34,91	26,67		<0,001	0,061	
G-dominante	Genótipo	0,012	0,009		0,914	<0,001		
	Sexo	7,716	5,897		0,006	0,013		
	Interação	0,025	0,019	438,7	0,873	<0,001		
	Raven	61,65	47,12		<0,001	0,107		
	INSE	34,77	26,57		<0,001	0,061		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F ; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.4 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a Transcodificação controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
Transcodificação	MAOA_LPR	Genótipo	1,006	1,895		0,366	0,004	
		Sexo	1,188	1,118		0,276	0,002	
		Aditivo	Interação	0,163	0,153	535,8	0,687	<0,001
			Raven	55,00	51,78		<0,001	0,097
			INSE	10,70	10,07		0,001	0,019
			Genótipo	0,001	0,001		0,970	<0,001
			Sexo	2,396	2,258		0,122	0,004
		High-dominante	Interação	0,683	0,643	537,1	0,409	0,001
			Raven	55,12	51,94		<0,001	0,097
			INSE	10,65	10,03		0,001	0,019
			Genótipo	1,267	1,193		0,261	0,002
			Sexo	4,297	4,044		0,039	0,008
		Low-dominante	Interação	0,030	0,028	536,5	0,864	<0,001
			Raven	54,85	51,62		<0,001	0,096
			INSE	11,13	10,47		0,001	0,020
	Genótipo		1,777	3,319		0,170	0,006	
	Sexo		9,848	9,198		0,002	0,017	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Interação	4,068	3,799	531,4	0,044	0,007
			Raven	55,03	51,40		<0,001	0,097
			INSE	10,60	9,897		0,001	0,019
Genótipo			0,098	0,092		0,754	<0,001	
Sexo			5,110	4,812		0,024	0,009	
A-dominante		Interação	0,969	0,912	536,7	0,325	0,002	
		Raven	54,03	50,88		<0,001	0,095	
		INSE	11,24	10,59		0,001	0,020	
		Genótipo	1,290	1,203		0,257	0,002	
		Sexo	10,78	10,05		0,001	0,019	
G-dominante		Interação	5,680	5,297	531,6	0,017	0,010	
		Raven	55,00	51,29		<0,001	0,096	
		INSE	10,63	9,913		0,001	0,019	

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.5 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-A controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-A	MAOA_LPR	Genótipo	0,875	1,795		0,417	0,003	
		Sexo	7,000	7,181		0,008	0,013	
		Aditivo	Interação	0,259	0,265	554,0	0,611	<0,001
			Raven	9,571	9,819		0,002	0,018
			INSE	5,130	5,262		0,024	0,009
			Genótipo	0,197	0,202		0,657	<0,001
			Sexo	6,031	6,187		0,014	0,011
		High-dominante	Interação	0,741	0,760	555,0	0,390	0,001
			Raven	9,580	9,827		0,002	0,018
			INSE	5,176	5,310		0,023	0,010
	Genótipo		0,560	0,574		0,455	0,001	
	Sexo		6,512	6,682		0,011	0,012	
	Low-dominante	Interação	0,053	0,055	555,1	0,817	<0,001	
		Raven	9,759	10,01		0,002	0,018	
		INSE	4,792	4,917		0,029	0,009	
		Genótipo	1,962	4,009		0,142	0,007	
		Sexo	9,587	9,796		0,002	0,018	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Interação	0,006	0,006	551,8	0,939	<0,001
			Raven	10,06	10,28		0,002	0,019
			INSE	4,692	4,794		0,031	0,009
			Genótipo	1,224	1,253		0,269	0,002
			Sexo	7,608	7,787		0,006	0,014
		A-dominante	Interação	0,738	0,755	553,8	0,391	0,001
			Raven	9,852	10,08		0,002	0,018
INSE			5,018	5,137		0,025	0,009	
Genótipo			0,254	0,261		0,614	<0,001	
Sexo			6,677	6,850		0,010	0,012	
G-dominante	Interação	0,549	0,564	555,0	0,459	0,001		
	Raven	9,676	9,926		0,002	0,018		
	INSE	4,733	4,855		0,030	0,009		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.6 - Efeitos de sexo e de modelos genotípicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-B controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-B	MAOA_LPR	Genótipo	0,872	1,806		0,419	0,003	
		Sexo	0,507	0,524		0,477	0,001	
		Aditivo	Interação	0,048	0,050	558,8	0,827	<0,001
			Raven	1,303	1,349		0,254	0,002
			INSE	0,001	0,001		0,980	<0,001
			Genótipo	0,708	0,733		0,400	0,001
			Sexo	0,122	0,127		0,727	<0,001
		High-dominante	Interação	0,029	0,030	560,4	0,865	<0,001
			Raven	1,306	1,353		0,254	0,002
			INSE	<0,001	<0,001		0,990	<0,001
	Genótipo		0,066	0,069		0,797	<0,001	
	Sexo		0,016	0,016		0,900	<0,001	
	Low-dominante	Interação	1,188	1,229	559,8	0,276	0,002	
		Raven	1,366	1,41		0,243	0,003	
		INSE	0,010	0,010		0,921	<0,001	
		Genótipo	0,448	0,928		0,639	0,002	
		Sexo	0,160	0,166		0,689	<0,001	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Interação	0,012	0,012	560,1	0,913	<0,001
			Raven	1,490	1,545		0,223	0,003
			INSE	0,020	0,021		0,886	<0,001
Genótipo			0,125	0,129		0,724	<0,001	
Sexo			0,002	0,002		0,967	<0,001	
A-dominante		Interação	0,293	0,303	560,7	0,589	0,001	
		Raven	1,451	1,50		0,229	0,003	
		INSE	0,011	0,011		0,917	<0,001	
		Genótipo	0,845	0,875		0,358	0,002	
		Sexo	0,071	0,073		0,791	<0,001	
G-dominante	Interação	0,003	0,003	560,3	0,955	<0,001		
	Raven	1,464	1,516		0,227	0,003		
	INSE	0,020	0,020		0,889	<0,001		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.7 - Efeitos de sexo e de modelos genótipicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-C controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2		
MAQ-C	MAOA_LPR	Genótipo	1,692	3,258		0,185	0,006		
		Sexo	1,825	1,757		0,177	0,003		
		Aditivo	Interação	0,446	0,430	518,0	0,504	0,001	
			Raven	0,025	0,024		0,875	<0,001	
			INSE	0,470	0,452		0,493	0,001	
			High-dominante	Genótipo	0,863	0,832		0,353	0,002
				Sexo	0,986	0,951		0,321	0,002
		Interação		1,274	1,228	519,6	0,260	0,002	
		Raven		0,027	0,026		0,870	<0,001	
		INSE		0,481	0,464		0,488	0,001	
	Low-dominante	Genótipo	0,534	0,516		0,465	0,001		
		Sexo	0,173	0,167		0,677	<0,001		
		Interação	Interação	0,232	0,224	520,4	0,630	<0,001	
			Raven	0,037	0,04		0,847	<0,001	
			INSE	0,325	0,313		0,569	0,001	
			Aditivo	Genótipo	0,280	0,539		0,756	0,001
				Sexo	0,067	0,064		0,796	<0,001
		Interação		2,273	2,187	517,8	0,132	0,004	
		Raven		0,081	0,078		0,776	<0,001	
		INSE		0,251	0,241		0,617	<0,001	
MAOB rs1799836	A-dominante	Genótipo	0,589	0,566		0,443	0,001		
		Sexo	0,088	0,084		0,767	<0,001		
		Interação	2,960	2,843	517,8	0,086	0,005		
		Raven	0,081	0,078		0,776	<0,001		
		INSE	0,252	0,242		0,616	<0,001		
	G-dominante	Genótipo	1,063	1,022		0,303	0,002		
		Sexo	0,000	0,000		0,996	<0,001		
		Interação	1,878	1,806	518,2	0,171	0,003		
		Raven	0,072	0,069		0,788	<0,001		
		INSE	0,252	0,242		0,616	<0,001		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela Apêndice H.8 - Efeitos de sexo e de modelos genótipicos dos polimorfismos MAOA_LPR e MAOB rs1799836 sobre a MAQ-D controlados para Raven e INSE (ANCOVA de duas vias)

Variável dependente	Modelo	Origem	F	b	w	p-value	η^2	
MAQ-D	MAOA_LPR	Genótipo	2,157	3,860		0,117	0,008	
		Sexo	7,743	6,928		0,006	0,014	
		Aditivo	Interação	4,002	3,581	483,2	0,046	0,007
			Raven	2,000	1,790		0,158	0,004
			INSE	1,509	1,351		0,220	0,003
			Genótipo	2,189	1,956		0,140	0,004
			Sexo	7,697	6,878		0,006	0,014
		High-dominante	Interação	5,093	4,551	483,4	0,024	0,009
			Raven	2,005	1,791		0,157	0,004
			INSE	1,523	1,361		0,218	0,003
	Genótipo		0,107	0,097		0,744	<0,001	
	Sexo		2,727	2,460		0,099	0,005	
	Low-dominante	Interação	0,401	0,362	488,2	0,527	0,001	
		Raven	2,171	1,959		0,141	0,004	
		INSE	1,095	0,988		0,296	0,002	
		Genótipo	0,370	0,662		0,691	0,001	
		Sexo	1,858	1,663		0,173	0,003	
	MAOB rs1799836	Aditivo	Interação	3,930	3,518	483,4	0,048	0,007
			Raven	2,525	2,260		0,113	0,005
			INSE	0,854	0,764		0,356	0,002
Genótipo			0,966	0,863		0,326	0,002	
Sexo			2,643	2,362		0,105	0,005	
A-dominante		Interação	4,822	4,309	483,4	0,029	0,009	
		Raven	2,540	2,269		0,112	0,005	
		INSE	0,846	0,756		0,358	0,002	
		Genótipo	1,510	1,350		0,220	0,003	
		Sexo	1,323	1,184		0,250	0,002	
G-dominante	Interação	3,358	3,004	483,9	0,067	0,006		
	Raven	2,453	2,195		0,118	0,005		
	INSE	0,865	0,774		0,353	0,002		

Nota: valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos. F = valor da distribuição F; b = variação inter-grupos; w = variação intra-grupos; η^2 : eta parcial quadrado.

Fonte: elaborado pelo autor

APÊNDICE I - Produção acadêmica

Artigos publicados

CARVALHO, Maria Raquel Santos; **CARVALHO, André Henrique Barbosa de**; PAIVA, Giulia Moreira; JORGE, Carolina de Castro Andrade; SANTOS, Fernanda Caroline dos; KOLTERMANN, Gabriella; SALLES, Jerusa Fumagalli de; MOELLER, Korbinian; WOOD, Guilherme Maia de Oliveira; HAASE, Vitor Geraldi. MAOA-LPR polymorphism and math anxiety: a marker of genetic susceptibility to social influences in girls?. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1516, n. 1, p. 135-150, 28 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14814>.

SILVA, Emanuelle de Oliveira; **CARVALHO, André Henrique Barbosa de**; PAIVA, Giulia Moreira; JORGE, Carolina Andrade; KOLTERMANN, Gabriella; SALLES, Jerusa Fumagalli de; HAASE, Vitor Geraldi; CARVALHO, Maria Raquel Santos. Do boys with MAOA_LPR*2R allele present cognitive and learning impairments? **Dementia & Neuropsychologia**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 162-170, jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2021-0071>.

Capítulos de livro publicados

HAASE, Vitor Geraldi; CARVALHO, André de; CARVALHO, Maria Raquel Santos. Diferenças individuais e aprendizagem escolar: o exemplo da dislexia. In: HAASE, Vitor Geraldi; SIMPLÍCIO, Henrique Augusto Torres; BENEDETTI, Katia Simone (org.). **Pedagogia do Sucesso**. Belo Horizonte: Editora Ampla, 2022. Cap. 1.

Cursos ministrados

Genética do Comportamento Humano e dos Transtornos Mentais: 30h/aula.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas. ROCHA, J.V.F; CARVALHO, A.H.B, LOPES-SILVA, J.B.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Anexo A.1 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido do Projeto Discalculia

Título da Pesquisa: Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares

Prezado (a) responsável,

Este é um convite para você participar voluntariamente em uma pesquisa que irá avaliar algumas das habilidades cognitivas de seu filho. **Estamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes e durante a execução da mesma.**

Leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.

Objetivos do estudo

A pesquisa objetiva avaliar as habilidades matemáticas de seu filho e os fatores que podem influenciar em seu aprendizado. Acreditamos que esses dados podem contribuir para o conhecimento do estado atual da aprendizagem da matemática entre as crianças de Belo Horizonte, e para a obtenção de informações acerca da recorrência familiar das dificuldades de aprendizagem aritmética. Os resultados do estudo contribuirão para a realização de um planejamento educacional que favoreça a aprendizagem das crianças com dificuldade de aprendizagem.

Procedimentos da avaliação

Caso você autorize a participação de seu filho na pesquisa, a criança será avaliada quanto ao seu desempenho escolar, além de realizar testes que investigam funções relacionadas à aprendizagem como inteligência, atenção, memória, percepção, destreza motora, velocidade de realização das tarefas, linguagem, planejamento e leitura em aproximadamente uma sessão de 1 hora. As tarefas serão propostas procurando-se promover e manter a motivação da participante. Adicionalmente, acontecerá uma coleta de sangue simples (10 ml de sangue de uma veia do braço) para realização de análise genética, com o objetivo de investigar as bases genéticas da discalculia.

Coleta e análise do material genético

A coleta de sangue será realizada por profissional de saúde habilitado e com experiência na coleta de sangue, inclusive de crianças. O sangue será utilizado para análises genéticas no Laboratório de Genética Humana e Molecular do ICB-UFMG. As análises genéticas têm o objetivo de verificar se existe algum padrão de variação nos genes que se associa com dificuldades de aprendizagem na

matemática. O sangue será armazenado em um banco de material biológico sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho, regulamentado pelo Conselho de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e poderá ser utilizado em outras pesquisas eventualmente aprovadas pela COEP.

Realização da Pesquisa

A pesquisa está sendo conduzida pelo Programa de Pós Graduação de Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da UFMG e pelo Laboratório de Genética Humana e Molecular da UFMG.

Participação voluntária e sem compromisso financeiro

Como sua participação é voluntária, não implica em nenhum compromisso financeiro entre você e a equipe da UFMG.

Liberdade de recusa e de desistência

Você poderá negar o consentimento ou mesmo retirar seu filho em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo para este. Ele também participa voluntariamente em todas as etapas da pesquisa, tendo a liberdade de se recusar a participar em qualquer momento.

Garantia de sigilo

Os resultados da pesquisa serão utilizados em trabalhos científicos publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras sem revelar sua identidade e da criança ou adolescente.

Riscos

O risco biológico envolvido é mínimo. A coleta de sangue pode doer um pouco e deixar uma mancha no local, mas como numa escoriação rotineira, desaparece com o passar do tempo. Todo o material utilizado para coleta é estéril e descartável, **não existindo nenhum risco de contrair doenças.**

Benefícios em participar da pesquisa

Ao final, você obterá oralmente e por escrito, sob a forma de aconselhamento e de um relatório, os resultados da análise dos dados de seu filho realizada por

profissionais das áreas da neurologia, genética e psicologia. Caso seja identificado algum problema de saúde ou alguma necessidade educacional, a família será orientada e o participante encaminhado para os serviços disponíveis na comunidade com o objetivo de otimizar a saúde, o bem-estar e as capacidades de aprendizagem deste. Assim, você receberá informações sobre o desenvolvimento de seu filho e níveis de aprendizagem, identificando pontos positivos e limitações que podem ser trabalhadas.

Agradecemos sua atenção e valiosa colaboração, subscrevendo-nos. Atenciosamente,

Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase, CRM-MG 29960-T

Coordenador da Pesquisa
Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
Tel: (31) 3409-6295, (31) 9105-9589
E-mail: haase@fafich.ufmg.br

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho

Pesquisadora responsável pela parte genética da pesquisa
Professora Adjunta do Departamento de Biologia Geral da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, ICB-UFMG
Laboratório de Genética Humana e Molecular
Tel: (31) 3409-2598
E-mail: mraquel@icb.ufmg.br

Fernanda de Oliveira Ferreira, CRP 04/22247

Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060
- Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
Tel: (31) 3409-6295
E-mail: ferreira@yaho.com.br

Para maiores esclarecimentos você pode consultar também o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG), na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG

Tel: (31) 3409-4592 / E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Responsável

Eu, _____,
responsável pela participante _____
abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e
propostas da pesquisa "Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades
escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e
genético-moleculares" e concordo em participar voluntariamente na mesma.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura

Participante

Eu, _____,
abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e
propostas da pesquisa "Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades
escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e
genético-moleculares" e concordo em participar voluntariamente na mesma.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura

Contato telefônico (Preenchimento não-obrigatório): (__) _____

Anexo A.2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido do Projeto Endofenótipos

Título da Pesquisa: Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares

Prezado (a) responsável,

Este é um convite para você participar voluntariamente em uma pesquisa que irá avaliar algumas das habilidades cognitivas de seu filho. **Estamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes e durante a execução da mesma.**

Leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.

Objetivos do estudo

A pesquisa objetiva avaliar as habilidades matemáticas de seu (sua) filho (a) e os fatores que podem influenciar em seu aprendizado. Acreditamos que esses dados podem contribuir para conhecer como está a aprendizagem da matemática entre as crianças de Belo Horizonte, permitindo a realização de um planejamento educacional que favoreça a aprendizagem das crianças com dificuldade de aprendizagem.

Procedimentos da avaliação

Caso você autorize, seu (sua) filho (a) realizará testes neuropsicológicos que avaliam sua inteligência, seu desempenho escolar e uma tarefa de ditado de números, em uma sessão em grupo. Além disso, serão realizados testes que avaliam funções relacionadas à aprendizagem como atenção, memória, percepção, velocidade de realização das tarefas, linguagem e principalmente princípios básicos da matemática, em uma sessão individual. As tarefas serão propostas procurando se promover e manter a motivação do (a) participante. A avaliação será feita na própria escola frequentada pelo (a) estudante, durante o horário de aula. Adicionalmente, acontecerá uma coleta de saliva (10 ml) para realização de análise genética, com o objetivo de investigar as bases genéticas das dificuldades de aprendizagem na matemática.

Coleta e análise do material genético

A coleta de saliva será realizada por profissional de saúde habilitado e com experiência nesse tipo de coleta em crianças. A saliva será utilizada para análises genéticas no Laboratório de Genética Humana e Molecular do ICB- UFMG. As análises genéticas têm o objetivo de verificar se existe algum padrão de variação nos genes que se associa com dificuldades de aprendizagem na matemática. A

saliva será armazenada em um banco de material biológico sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho, regulamentado pelo Conselho de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP), podendo ser utilizado em outras pesquisas eventualmente aprovadas pela COEP.

Realização da Pesquisa

A pesquisa está sendo conduzida pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da UFMG e pelo Laboratório de Genética Humana e Molecular da UFMG.

Participação voluntária e sem compromisso financeiro

Como sua participação é voluntária, não implica em nenhum compromisso financeiro entre você e a equipe da UFMG.

Liberdade de recusa e de desistência

Você poderá negar o consentimento ou mesmo retirar seu filho em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo para este. Ele também participa voluntariamente em todas as etapas da pesquisa, tendo a liberdade de se recusar a participar em qualquer momento.

Garantia de sigilo

Os resultados da pesquisa serão utilizados em trabalhos científicos publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras sem revelar sua identidade e da criança ou adolescente.

Riscos

Os riscos envolvidos são mínimos. A coleta de material biológico é um procedimento não-invasivo. O risco máximo é de desconforto físico e ansiedade relacionada aos procedimentos de testagem e coleta de material biológico. Todo esforço será feito no sentido de atentar para o bem-estar físico e psicológico dos participantes, interrompendo-se a testagem aos menores sinais de desconforto, além de se adotar procedimentos de relaxamentos e esclarecimento.

Benefícios em participar da pesquisa

Ao final, você obterá oralmente e por escrito, sob a forma de aconselhamento e de um relatório, os resultados da análise dos dados de seu (sua) filho (a) realizada por profissionais das áreas da neurologia, genética e psicologia. Caso seja identificado algum problema de saúde ou alguma necessidade educacional, a família será orientada e a criança encaminhada para os serviços disponíveis na comunidade com o objetivo de otimizar a saúde, o bem-estar e as capacidades de aprendizagem desta. Assim, você receberá informações sobre o desenvolvimento de seu (sua) filho (a), apontando níveis de aprendizagem e identificando pontos positivos e limitações que podem ser trabalhadas.

Agradecemos sua atenção e valiosa colaboração, subscrevendo-nos.
Atenciosamente,

Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase, CRM-MG 29960-T

Coordenador da Pesquisa
Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da
UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
Tel: (31) 3409-6295, (31) 9105-9589
E-mail: haase@fafich.ufmg.br

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho

Pesquisadora responsável pela parte genética da
pesquisa
Professora Adjunta do Departamento de Biologia
Geral da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, ICB-UFMG
Laboratório de Genética Humana e Molecular
Tel: (31) 3409-2598
E-mail: mraquel@icb.ufmg.br

Para maiores esclarecimentos você pode consultar também o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG), na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG ou a Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP), na SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º subsolo, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde, Tel:(61) 3315-5878

Tel: (31) 3409-4592 / E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Responsável

Eu, _____,
responsável pela participante _____
abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e
propostas da pesquisa 'Endofenótipos das dificuldades de aprendizagem da
matemática' e concordo em participar voluntariamente na mesma.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura

Contato telefônico (Preenchimento não-obrigatório): (____) _____

ANEXO B - Parecer Comitê de Ética do Projeto Discalculia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 42/08

**Interessado(a): Prof. Vitor Geraldi Haase
Departamento de Psicologia
Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Discalculia do desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO C - Parecer Comitê de Ética do Projeto Endofenótipos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Endofenótipos das dificuldades de aprendizagem da matemática

Pesquisador: Vitor Geraldi Haase

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 15070013.1.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.160.705

Data da Relatoria: 30/06/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional com delineamento transversal que se propõe a investigar os principais mecanismos cognitivos subjacentes aos transtornos de aprendizagem em grupos com dificuldade específica da matemática, dificuldade de leitura, grupo comórbido e crianças controles de idade escolar. Além disso, o estudo de endofenótipos cognitivos poderá facilitar a escolha de possíveis genes candidatos a influenciar os transtornos. A amostra (crianças de escolas públicas, entre 8 e 10 anos) terá caráter pseudo-aleatório, uma vez que convidaremos todas as crianças de 2º ao 4º anos de escolas parceiras, mas avaliaremos apenas aquelas que devolverem o TCLE assinados pelos pais. A coleta de dados ocorrerá em duas sessões, não havendo qualquer tipo de retestagem ou acompanhamento longitudinal. Após o aceite da coordenação da escola, em consenso com os professores, serão enviados aos pais dos alunos o TCLE, juntamente com uma carta convite do grupo de pesquisa. Duas mil crianças regularmente matriculadas em escolas parceiras do projeto serão convidadas a participar de uma primeira fase, em grupo, na qual são aplicados os subtestes de escrita e aritmética do Teste de Desempenho Escolar (Stein, 1994) e o teste de inteligência Matrizes Coloridas Progressivas de Raven (Angelini et al., 1999), além da coleta de material biológico. Os participantes com inteligência normal (percentil > 15 no Raven) participarão de uma etapa de avaliação neuropsicológica individual. A avaliação neuropsicológica que ocorre posteriormente nas escolas inclui tarefas de memória de trabalho (Subteste de Dígitos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.180.705

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados: projeto de pesquisa formatado na plataforma Brasil e também em word; folha de rosto devidamente preenchida e assinada pelo Diretor da Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas; parecer consubstanciado emitido pelo Departamento de Psicologia da Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas; carta de anuência da Diretoria do Instituto de Educação de Minas Gerais; autorização do Biobanco de Materiais do LGHM (Laboratório de Genética Humana e Médica; Biobanco Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;TALE; TCLE para os pais; TCLE para professores.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação da emenda ao projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação da emenda ao projeto " Endofenótipos das dificuldades de aprendizagem da matemática do Pesquisador Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase, com a inclusão de do TCLE para os professores.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG/ COEP-UFMG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO D - Questionário MAQ

Figura Anexo D.1 - Protocolo de Registro

- QUESTIONÁRIO DE ANSIEDADE MATEMÁTICA (QAM)

Material	Prancha de estímulos e Caderno do Aplicador
-----------------	---

- A- O quanto você é bom em...
 B- O quanto você gosta de ...
 C- O quanto você fica feliz ou infeliz se tem problemas com ...
 D- O quanto você fica preocupado se tem dificuldades ou problemas com ...

	Bom / Ruim	Detesta/Não Gosta / Gosta	Feliz / Infeliz	Preocupado / Tranquilo	
<i>Item</i>	A	B	C	D	<i>Totais</i>
Matemática Geral	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	
Cálculos Fáceis	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	
Cálculos Difíceis	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	
Cálculos Escritos	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	
Cálculos Mentais	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	
Tarefa de casa de Mat.	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	1 - 2 - 3 - 4 - 5	5 - 4 - 3 - 2 - 1	

TOTAL: MAQ A ____ MAQ B ____ MAQ C ____ MAQ D ____

Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.2 - Questões sobre matemática geral

Quanto você é bom em matemática geral? (A)

(1) (2) (3) (4) (5)

Quanto você gosta de matemática geral? (B)

(5) (4) (3) (2) (1)

Quão feliz ou infeliz você se sente quando tem problemas com matemática geral? (C)

(1) (2) (3) (4) (5)

Quão preocupado você fica quando tem problemas com matemática geral? (D)

(5) (4) (3) (2) (1)

Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.3 - Questões sobre cálculos fáceis

<p>Quanto você é bom em cálculos fáceis? (A)</p> <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quanto você gosta de cálculos fáceis? (B)</p> <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>
<p>Quão feliz ou infeliz você se sente quando tem problemas com cálculos fáceis? (C)</p> <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quão preocupado você fica quando tem problemas com cálculos fáceis? (D)</p> <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>

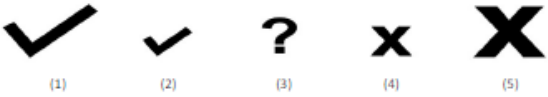



Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.4 - Questões sobre cálculos difíceis

<p>Quanto você é bom em cálculos difíceis? (A)</p> <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quanto você gosta de cálculos difíceis? (B)</p> <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>
<p>Quão feliz ou infeliz você se sente quando tem problemas com cálculos difíceis? (C)</p> <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quão preocupado você fica quando tem problemas com cálculos difíceis? (D)</p> <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>

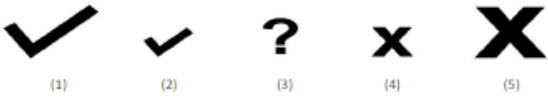



Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.5 - Questões sobre cálculos escritos

<p>Quanto você é bom em cálculos escritos? (A)</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quanto você gosta de cálculos escritos? (B)</p>  <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>
<p>Quão feliz ou infeliz você se sente quando tem problemas com cálculos escritos? (C)</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quão preocupado você fica quando tem problemas com cálculos escritos? (D)</p>  <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>

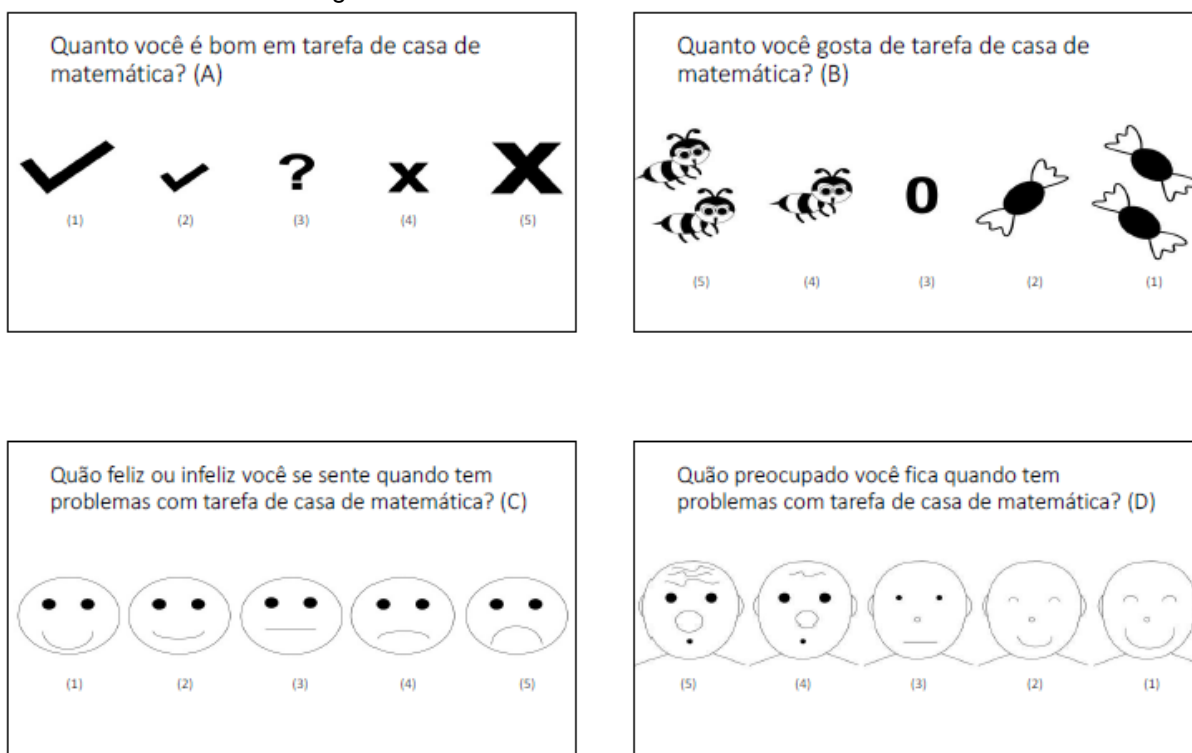
Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.6 - Questões sobre cálculos mentais

<p>Quanto você é bom em cálculos mentais? (A)</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quanto você gosta de cálculos mentais? (B)</p>  <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>
<p>Quão feliz ou infeliz você se sente quando tem problemas com cálculos mentais? (C)</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5)</p>	<p>Quão preocupado você fica quando tem problemas com cálculos mentais? (D)</p>  <p>(5) (4) (3) (2) (1)</p>

Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

Figura Anexo D.7 - Questões sobre tarefa de casa

Fonte: adaptado de Haase *et al*, 2012

ANEXO E - Questionário Indicador de Nível Socioeconômico

Descrição	Questão
	Q01 - Televisão em cores
	Q02 - TV por assinatura
	Q03 - Computador
	Q04 - Telefone fixo
	Q05 - Telefone celular
	Q06 - Aspirador de pó
	Q07 - Geladeira
Nível de rendimento da família	Q08 - Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira)
	Q09 - Máquina de lavar roupa
	Q10 - Máquina de lavar louça
	Q11 - Forno micro-ondas
	Q12 - Automóvel
	Q13 - Banheiro
	Q14 - Quartos para dormir
	Q15 - Contrata empregada doméstica
	Q16 - Renda mensal da família
Nível educacional	Q17 - Mãe, ou a mulher responsável sabe ler e escrever
	Q18 - Pai, ou o homem responsável sabe ler e escrever
	Q19 - Maior escolaridade dos pais