

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-graduação em Genética

Fernanda Caroline dos Santos

**CONTRIBUIÇÃO DE POLIMORFISMOS FUNCIONAIS EM GENES DO SISTEMA
MONOAMINÉRGICO PARA A ANSIEDADE MATEMÁTICA EM CRIANÇAS EM
IDADE ESCOLAR**

Belo Horizonte

2019

Fernanda Caroline Dos Santos

**CONTRIBUIÇÃO DE POLIMORFISMOS FUNCIONAIS EM GENES DO SISTEMA
MONOAMINÉRGICO PARA A ANSIEDADE MATEMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Genética da Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Genética.

Área de Concentração: Genômica e Bioinformática

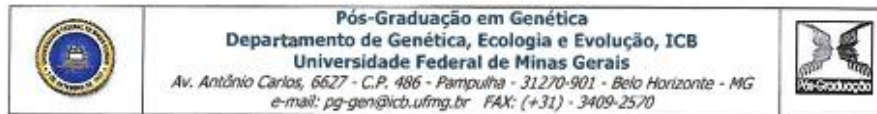
Orientadora: Profa. Dra. Maria Raquel Santos
Carvalho

Belo Horizonte

2019

- 043 Santos, Fernanda Caroline dos.
Contribuição de polimorfismos funcionais em genes do sistema monoaminérgico para a ansiedade matemática [manuscrito] / Fernanda Caroline dos Santos. - 2019.
83 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientadora: Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.
1. Genômica. 2. Biologia Computacional. 3. Matemática. 4. Transtornos de Aprendizagem. I. Carvalho, Maria Raquel Santos. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 575



**"Contribuição de polimorfismos funcionais em genes do sistema
monoaminérgico para a Ansiedade Matemática em crianças em idade
escolar"**

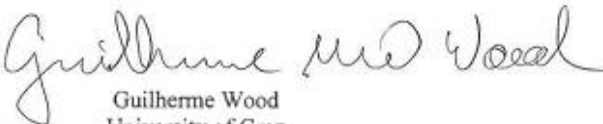
Fernanda Caroline dos Santos

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


 Profa Maria Raquel Santos Carvalho - Orientadora
 UFMG



Mara Helena Hutz
Universidade Federal do Rio Grande do Sul


 Guilherme Wood
 University of Graz


 Marcelo Luizson
 UFMG


 Júlia Beatriz Lopes-Silva
 UFMG

Belo Horizonte, 25 de setembro de 2019.

Aos meus pais, Soraia e Maikson, que com amor e simplicidade me ensinaram os verdadeiros valores da vida. Tudo o que sou hoje, eu devo a eles

Ao meu irmão, Filipe, pelo amor, amizade, companheirismo e torcida

Aos meus avós, Yeda, Nilo e Wilma, por todo incentivo, por sempre acreditar em mim e por terem me criado com tanto amor

Às crianças com dificuldade de aprendizagem e às suas famílias

Dedico.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more so that we may fear less.”

- Marie Skłodowska-Curie

“Don't let anyone rob you of your imagination, your creativity, or your curiosity. It's your place in the world; it's your life. Go on and do all you can with it, and make it the life you want to live.”

- Mae Jemison

"Courage is like — it's a habitus, a habit, a virtue: you get it by courageous acts. It's like you learn to swim by swimming. You learn courage by couraging."

- Marie Daly

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Maria Raquel Carvalho, pela oportunidade e acolhimento no LGHM, pela orientação e pela contribuição para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao professor Vitor Haase pela confiança, por todos os ensinamentos e oportunidade de parceria.

Ao Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, pela parceria e aprendizado. Em especial à Giulia e à Malu, agradeço pela colaboração e por todos os ensinamentos.

À Plataforma PDTIS/FIOCRUZ-Minas, em especial à Elisângela e Renata, por serem sempre tão prestativas e por todo o auxílio nas análises de fragmento e sequenciamento de Sanger.

Às crianças e famílias que participaram das pesquisas e cederam amostras biológicas, acreditando na seriedade do trabalho desenvolvido pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento (LND) e pelo Laboratório de Genética Humana e Médica (LGHM).

Ao Peter Laspina pelas correções de Inglês dos artigos, resumos e demais trabalhos desenvolvidos ao longo do Doutorado.

À banca, pela disponibilidade, interesse em contribuir com o trabalho e participar desse momento.

Aos meus amigos de graduação, em especial, Thabata, Julliane, Artur, João Locke, Pedro e Laura, pelas inúmeras horas de conversa, amizade e diversão. Faltam palavras para descrever o quanto vocês são importantes para mim e como me alegraram ao longo desses quatro anos. Obrigada por torcerem e por fazerem parte de cada etapa. Agradeço por cada sorriso, cada conversa, e por cada mensagem repleta de empolgação. João, obrigada pela amizade, pelo apoio incondicional, por toda cumplicidade e sinceridade sempre. Com você eu aprendi um novo significado para a palavra ‘amigo’.

Aos meus amigos do LGHM, especialmente aos ex membros que me receberam com tanto carinho: Aline, Gabriela, Izinara e Marlene. À Carolina Castro, Juliana e Carolina Guimarães pelo companheirismo e pela amável companhia nos últimos meses. Os dias de trabalho foram muito mais divertidos e agradáveis ao lado de vocês. Agradeço também aos novos integrantes

do LGHM, pelo carinho, respeito, atenção e amizade, especialmente aos queridos alunos de Iniciação Científica. Cresci e amadureci muito ao contribuir com a orientação de vocês, obrigada pela paciência, pelo respeito, e prontidão em aprender. Izinara, Aline e Gabi, apesar de não estarem mais no laboratório, saibam que levo a amizade de vocês para a vida. Obrigada por fazerem parte de cada etapa.

À Raíssa, Daniela e Vitória agradeço pela atenção e pela prontidão em auxiliar sempre.

À minha família. Ao meu irmão Filipe, pela amizade imensurável e inabalável, pelo apoio incondicional e pelas longas conversas. À Mariana Makluf, por ser sempre tão doce e carinhosa comigo e com a minha família, e por sempre ter uma palavra de apoio, conforto e incentivo nos momentos que eu mais precisei. Aos meus avós, Wilma, Yeda e Nilo, que tanto contribuíram para a minha formação enquanto pessoa, participaram do meu crescimento, torceram e incentivaram cada passo dado em minha carreira. Vocês foram e são figuras muito importantes na minha vida e não há como descrever o imenso amor que sinto por vocês. Agradeço aos meus tios por todo apoio e carinho. Aos meus pais, Soraia e Maikson, por em hipótese alguma terem medido esforços para me auxiliar em cada decisão tomada, em cada passo dado, e por me ensinarem a encarar cada fracasso de cabeça erguida, a sempre correr atrás do que eu acredito e jamais desistir. Agradeço por terem me criado da melhor forma possível, com tanto carinho e amor, incentivando meus estudos e em vários momentos colocando o meu bem-estar acima dos seus próprios.

Às minhas amigas, Marjorie e Jéssica, pelo companheirismo e amizade, que perdura há mais de quinze anos. A amizade de vocês foi muito importante para o meu crescimento pessoal. As muitas risadas e horas de conversa foram essenciais para amenizar os efeitos do cansaço e do estresse do dia-a-dia.

Agradeço à família Souza Fonseca, principalmente à Marília, Carlos, Izabela, Cesar, Alessandra, Junia, Marco Aurélio e Guilherme por terem me recebido de braços abertos, por todo apoio, confiança depositada e amizade durante os anos de convivência. Ao Pablo, que por oito anos foi mais do que um namorado, foi amigo, família e parceiro científico. Agradeço por todos os ensinamentos, pelo respeito e por sempre me incentivar e acreditar em mim. Obrigada por ser inspiração e por me ensinar a ser forte. Acima de tudo, obrigada por ter acreditado em mim quando nem eu acreditei.

Thanks to Dr. LaMarre and to Dr. Leanne Stalker for all the support during my internship in Guelph. I thank you for all the opportunities and all knowledge I could get from you. This amazing opportunity was essential for my career decisions and to realize that science can be much more than what I had experienced in Brazil. Thank you “my beautiful Guelph city”, for the amazing and unique experience.

À Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), minha segunda casa nos últimos 10 anos, ao Instituto de Ciências Biológicas e ao Programa de Pós-Graduação em Genética, pela oportunidade da realização do curso de Doutorado e por todo suporte.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

A todos que em algum momento contribuíram, mesmo que de forma sutil, me auxiliando, incentivando e inspirando para que eu alcançasse os meus objetivos.

Obrigada.

Sumário

1 Introdução Geral	15
1.1 A Dificuldade de Aprendizagem de Matemática	Erro! Indicador não definido.
1.2 Etiologia dos transtornos de aprendizagem da matemática	Erro! Indicador não definido.
1.3 Endofenótipos da DAM	Erro! Indicador não definido.
1.4 Ansiedade Matemática	15
1.4.1 Conceito	15
1.4.2 Prevalência	16
1.4.3 Etiologia	16
1.4.4 Neurobiologia da Ansiedade Matemática	18
1.4.5 Métodos para mensurar a AM	19
1.4.6 Fatores que influenciam a AM	21
1.4.6.1 Sexo	21
1.4.6.2 Idade	23
1.4.6.3 Cultura, nacionalidade e status sócio-econômico	24
1.4.6.4 Escola, Ensino e experiências negativas	25
1.4.6.5 Fatores genéticos	26
1.4.8 Intervenções	27
1.5 Sistema Monoaminérgico	28
1.5.1 Sistema Serotonérgico	30

1.5.2 Sistema Dopaminérgico	34
1.5.3. Sistema Noradrenérgico	36
2 Justificativa, objetivos e design do estudo	38
3 Capítulo 1 – A functional polymorphism (5-HTTLPR VNTR) in <i>SLC6A4</i> gene is associated with cognitive and affective aspects of math anxiety in children	40
4 Capítulo 2 - Functional polymorphisms in <i>MAOA</i> and <i>MAOB</i> genes affect children susceptibility to math anxiety, with sex differences	42
5 Discussão Geral	44
6 Considerações Finais	48
7 Referências Bibliográficas	49
8 ANEXOS	62
8.1 Anexo I – Artigo 1	62
8.2 Anexo II – Artigo 2	63
8.3 Anexo III – Certificado de aprovação do Projeto 1 pela COEP UFMG	64
8.4 Anexo IV - Certificado de aprovação do Projeto 2 pela COEP UFMG	65
8.5 Anexo V - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	67
8.6 Anexo VI – Produções científicas	73

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma para compreensão da Ansiedade Matemática.	17
Figura 2. Vias serotoninérgicas no Sistema nervoso central.	31
Figura 3. Formas alélicas descritas para o Locus 5-HTTLRP.	33
Figura 4. Ramificações dopaminérgicas no Sistema nervoso central.	34
Figura 5. Ramificações noradrenérgicas no sistema nervoso central.	37

Lista de abreviaturas, siglas e unidades de medida

5'-UTR: 5'untranslated region

5-HT: Serotonina

5HTT: Transportador de serotonina

5-HTTLPR: *Serotonin transporter-linked polymorphic region*

ALSPAC: *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*

AM: ansiedade matemática

AMAS: *Abbreviated Math Anxiety Scale*

AP2: Fator de transcrição AP2

APA: *American Psychiatric Association*

bp: *Base pairs*

CID: Código Internacional de doenças

CNV: *Copy number variation*

COMT: *Catechol-O-Methyltransferase*

D1: Receptores dopaminérgicos tipo D1

DAM: Dificuldade de aprendizagem na Matemática

DAME: dificuldade de aprendizagem de matemática e escrita

DAT: Transportador de dopamina

DAT1: *Dopamine Transporter 1 gene*

DCDC2: *Doublecortin domain-containing protein 2*

DNAH5: *Dynein Axonemal Heavy Chain 5*

DRD1: *Dopamine Receptor 1*

DRD2: *Dopamine Receptor 2*

DRD3: *Dopamine Receptor 3*

DRD4: *Dopamine Receptor 4*

DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DYX1C1: *Dyslexia susceptibility 1 candidate gene 1 protein*

DZ: Dizigóticos

FAM43A: *Family With Sequence Similarity 43 Member A*

FMR1: *Fragile X Mental Retardation 1*

GRIK1: *Glutamate receptor, ionotropic, kainate 1*

GWAS: Genome-wide association study

INDEL: polimorfismo de inserção/deleção

L: *Long* - alelos de 16 repetições do locus 5-HTTLPR

LCR: Low copy repeat region

MA: math anxiety

MAI: *Mathematics Anxiety Interview*

MAOA: *Monoamine Oxidase A*

MAOA-LPR: *MAOA-linked polymorphic region*

MAOB: *Monoamine Oxidase B*

MAQ: *Math Anxiety Questionnaire*

MAQ A: *Math Anxiety Questionnaire Subscale A*

MAQ B: *Math Anxiety Questionnaire Subscale B*

MAQ C: *Math Anxiety Questionnaire Subscale C*

MAQ D: *Math Anxiety Questionnaire Subscale D*

MARS: *Mathematics Anxiety Rating Scale*

MARS-E: adaptação do questionário MARS para pré-adolescentes

Met: Metionina

mRNA: RNA mensageiro

MT: Memória de Trabalho

MYO18B: *Myosin XVIIIIB*

MMP7: Matrix metalloproteinase-7

OECD: *Organization for Economic Co-operation and Development*

pb: Pares de bases

PEA: *phenethylamine*

PISA: *Programme for International Student Assessment*

RMARS: *Revised Mathematics Anxiety Rating Scale*

S: *Short* - alelos de 14 repetiçõesno locus 5-HTTLPR

SERT: Transportador de serotonina

SPOCK1: Gene *SPOCK 1*

SNC: sistema nervoso central

SNP: *single nucleotide polymorphism*

TDAH: Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade:

TEDS: *Twins Early Development Study*

WTCCC2: *Wellcome Trust Case-Control Consortium 2*

Val: Valina

VMAT: *Vesicular monoamine transporter*

VNTR: *Variable number of tandem repeats*

XL: *Extra-long* – alelo com mais de 16 repetições no locus 5-HTTLPR

Resumo

A ansiedade matemática (AM) é um subtipo específico de ansiedade que afeta as habilidades matemáticas. Ela se manifesta como sintomas de desconforto, tensão, e medo em relação a atividades matemáticas interferindo na manipulação de números e na solução de problemas aritméticos. A AM pode afetar, portanto, o desempenho do indivíduo tanto no ambiente escolar quanto em situações do cotidiano. A AM é uma condição que se manifesta no início da vida escolar e pode persistir até a vida adulta, ocasionando, dentre outros desfechos, baixo desempenho, dificuldade de administrar recursos financeiros e a evasão de carreiras nas ciências e exatas. A AM é um fenótipo multifatorial, dessa forma, fatores ambientais como a má qualidade do ensino, professores ansiosos com relação à matemática e ambiente de aprendizagem desfavorável contribuem para o surgimento e agravamento da AM. Esses e outros fatores ambientais vêm sendo amplamente investigados ao longo dos últimos 50 anos. Entretanto, sabe-se que fatores genéticos também contribuem para uma parcela considerável da variância fenotípica da AM. Apesar disso, até o momento, apenas um estudo se propôs a identificar as causas genético-moleculares dessa característica, através de um estudo de associação de um polimorfismo funcional em um gene candidato. Diante da ausência de estudos genéticos para a AM, das evidências neurobiológicas e quantitativas da existência de componentes genéticos e do sucesso do primeiro estudo em propor como candidato, um gene envolvido no metabolismo de neurotransmissores importantes para a cognição matemática e para o processamento de emoções, o presente estudo se propôs a investigar outros genes candidatos para a AM. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi investigar a contribuição de polimorfismos funcionais em três genes responsáveis pela modulação do sistema monoaminérgico (*SLC6A4*, *MAOA* e *MAOB*) para a AM em uma amostra de crianças em idade escolar. Como resultado, a heterose no locus 5-HTTLPR no gene *SLC6A4* se mostrou um fator de risco para níveis elevados de AM. Diferentemente, a heterozigose no locus MAOA-LPR no gene *MAOA*, em mulheres, foi um fator protetivo para a AM, sendo esse efeito restrito ao sexo feminino. Já para o locus rs1799836 no gene *MAOB*, o efeito foi mais pronunciado em indivíduos do sexo masculino e uma interação entre o sexo e o genótipo G/G em mulheres e G em homens foi descrita. Este é o segundo estudo a identificar genes associados à AM. Os resultados aqui descritos reforçam a existência de fatores genéticos contribuindo para a AM e revela que os efeitos de substituição alélica nos loci investigados variam de acordo com o sexo do indivíduo, podendo inclusive se restringir a apenas um dos sexos, ou apresentar efeitos opostos. Além disso, os resultados sugerem que em estudos de associação para polimorfismos do sistema monoaminérgico, deve-se testar diferentes modelos genotípicos de acordo com o sexo.

Palavras-Chave: Dificuldade de Aprendizagem na Matemática, Ansiedade Matemática, Atitudes com relação à Matemática, MAOA, MAOB, SLC6A4, 5-HTTLPR

Abstract

Math anxiety (MA) is a specific subtype of anxiety that affects mathematical skills. It manifests as symptoms of discomfort, tension, and fear of activities involving math and it can interfere with number manipulation and in solving arithmetic problems. Therefore, MA can affect the individual's performance both in the school environment and in everyday life. MA is a condition that manifests at the beginning of school life and it can persist until adulthood, causing, among other outcomes, poor performance, difficulty in managing financial resources and the avoidance of careers in STEM. MA is a multifactorial phenotype, therefore environmental factors such as poor teaching quality, math anxious teachers and adverse learning environment can contribute to the emergence and worsening of MA. These and other environmental factors have been extensively investigated over the last 50 years. However, it is known that genetic factors also contribute to a considerable portion of the phenotypic variance of MA. Nevertheless, to date, only one study has proposed to identify the genetic-molecular causes of this trait using a candidate gene association approach. Given the absence of genetic studies for MA, the neurobiological and quantitative evidence of the existence of genetic components and the success of the first study to propose as a candidate, a gene involved in neurotransmitter metabolism important for math cognition and emotion processing, the present study aimed at investigating other candidate genes for MA. Therefore, the aim of this study was to investigate the contribution of functional polymorphisms in three genes responsible for the modulation of the monoaminergic system (*SLC6A4*, *MAOA* and *MAOB*) to MA in a sample of school-age children. As a result, heterosis at the 5-HTTLPR locus in the *SLC6A4* gene were found to be a risk factor for high levels of MA. In contrast, heterozygosity at the MAOA-LPR locus in the *MAOA* gene in girls was a protective factor for MA, and this effect was restricted to females. For the locus rs1799836 in the *MAOB* gene, the effect was more pronounced in boys and an interaction between sex and G/G genotype in girls and G genotype in boys was described herein. This is the second study to identify genes associated with MA. The results described herein reinforce the existence of genetic factors contributing to MA and reveal that the effects of allelic substitution in the investigated loci vary according to sex, and can be restricted to only one sex, or have opposite effects regarding sex. Furthermore, the results suggest that in association studies for monoaminergic system polymorphisms, different genotypic models should be tested for each sex.

Keywords: Math Learning Disability, Math Anxiety, Attitudes Towards Math, MAOA, MAOB, SLC6A4, 5-HTTLPR

1 Introdução Geral

1.1 Ansiedade Matemática

Nem toda dificuldade de aprendizado da matemática resulta de dificuldades cognitivas (A. Dowker, Sarkar, & Looi, 2016). Componentes afetivos são importantes durante o processo de aprendizagem, pois dentre outras coisas, as emoções determinam o comportamento do indivíduo com relação ao objeto de aprendizagem, tendo um papel crucial em fatores como engajamento e motivação para aprender (Pajares & Graham, 1999). Nesse aspecto, a ansiedade matemática tem o potencial de afetar severamente o aprendizado e o desempenho de um indivíduo. Aspectos mais específicos desse construto serão abordados nos tópicos que se seguem.

1.1.1 Conceito

A ansiedade matemática (AM) é um subtipo específico de ansiedade que afeta as habilidades matemáticas. Ela pode ser definida como sintomas de desconforto, tensão, e medo em relação a atividades que envolvam matemática. Esse conjunto de sensações interfere na manipulação de números e na solução de problemas envolvendo a matemática, afetando o indivíduo tanto no ambiente escolar quanto em situações do cotidiano. É uma condição que se manifesta no início da vida escolar, podendo persistir até a vida adulta (Richardson & Suinn, 1972). Hembree e colaboradores (1990) sugerem que a AM se assemelha e tem correlação média com outros tipos de ansiedade específica, como a ansiedade na realização de testes ($r=0,3-0,5$) (Hembree, 1990). Entretanto, AM é claramente um construto distinto, não podendo ser confundido com ansiedade generalizada ou com outros tipos específicos de ansiedade, apesar de comorbidade não ser um fato incomum (Emma Carey, Devine, Hill, & Szűcs, 2017).

Os prejuízos causados pela AM são diversos e vão além do desempenho acadêmico. Indivíduos afetados pela AM estão mais susceptíveis a desenvolver atitudes ruins com relação à matemática, como evitar jogos e brincadeiras que envolvam números, evitar deveres de casa ou atividades que se proponham a consolidar o aprendizado da sala de aula, evitar profissões e cursos superiores em que o uso da matemática seja obrigatório, dentre outras (Hoffman, 2010; Meece, Wigfield, & Eccles, 1990). Além dessas atitudes serem prejudiciais para o

aprendizado da matemática, elas podem ainda comprometer a vida do indivíduo por conduzi-lo a situações de emprego com salários mais baixos, dificuldades no planejamento financeiro tanto individual, quanto familiar, baixo status socio-econômico e maior vulnerabilidade a psicopatologias (McKenna & Nickols, 1988; S. S. Wu, Willcutt, Escovar, & Menon, 2014).

1.1.2 Prevalência

A AM é um problema universal que afeta indivíduos de todas as idades. Estimativas de prevalência não são comuns, visto que a AM ainda não está incluída no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) e por isso ainda não possui uma definição diagnóstica clara e universal. Entretanto, algumas estimativas foram divulgadas nos últimos anos para alguns países. Richardson and Suin (1972) descreveram que em meio aos estudantes universitários investigados, cerca de 11% se sentiam ansiosos o suficiente com relação a matemática para solicitar aconselhamento pedagógico. Nos Estados Unidos, cerca de 93% dos adultos reportam já terem experimentado ansiedade matemática em algum nível, enquanto 17% da população afirma conviver com altos níveis de ansiedade matemática (S. Luttenberger, Wimmer, & Paechter, 2018). Em uma amostra de estagiários adolescentes do Reino Unido, cerca de 30% dos indivíduos alegou sentir altos níveis de ansiedade matemática, enquanto 18% alegou sentir a ansiedade e os prejuízos a ela associados (Johnston-Wilder, Brindley, & Dent, 2014). Em meio aos adolescentes, 2-6% dos alunos do ensino secundário investigados por Chinn e colaboradores (2009) apresentaram altos níveis de ansiedade matemática (Chinn, 2009).

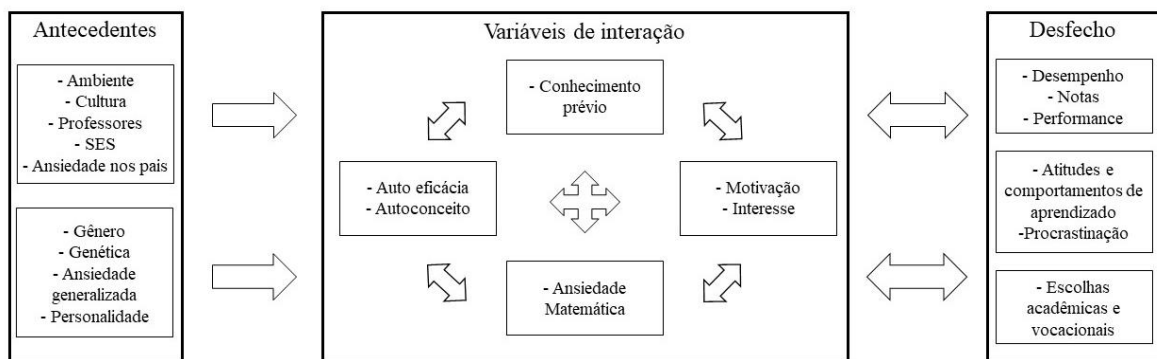
A estimativa mais abrangente, entretanto, vem do Programa Internacional de Avaliação de estudantes (PISA). Em 2012, ao avaliar estudantes de 15-16 anos, de 34 países (incluindo o Brasil), revelou-se que 31% dos alunos ficam muito ansiosos ao resolver problemas de matemática, 33% sentem tensão ao fazer para casa de matemática e 59% se preocupam ao pensar que as aulas de matemática serão difíceis (S. Luttenberger et al., 2018).

1.1.3 Etiologia

Por se tratar de um tipo específico de ansiedade, a AM pode ser caracterizada como um fenótipo complexo de origem multifatorial, em que tanto fatores genéticos, individuais e ambientais interagem e contribuem para o estabelecimento do fenótipo. Recentemente,

Luttenberger e colaboradores (2018) descreveram um fluxograma para a compreensão da AM. Uma versão adaptada do fluxograma é apresentada na Figura 3.

Figura 1. Fluxograma para compreensão da Ansiedade Matemática. Ele expõe os fatores antecedentes, de interação e de desfecho para a ansiedade matemática. Adaptado de Luttenberger et al., 2018.



Segundo Luttenberger e colaboradores (2018), os fatores envolvidos na AM podem ser subdivididos em fatores antescendentes, fatores de interação e de desfecho. Dentre os fatores antescendentes, dois grupos se destacam: os fatores individuais e os fatores ambientais. Fatores individuais são todas aquelas características próprias do indivíduo, como o gênero, características da personalidade e fatores de predisposição genética, por exemplo. Fatores ambientais envolvem cultura, status sócio-econômico, ambiente escolar ou de aprendizagem e interação com outros indivíduos. Todos esses fatores contribuem para a AM, para aquisição do conhecimento, para a construção do auto-conceito e para a auto-eficácia, além de modularem os níveis de motivação e interesse da criança para a matemática. Durante o aprendizado, todos esses fatores interagem de forma a culminar em baixo desempenho, atitudes ruins com relação à matemática e influenciar nas decisões vocacionais ou acadêmicas. Estes desfechos podem ainda, à longo prazo, ter efeito sobre os fatores de interação, reforçando os sintomas de AM e os seus efeitos.

Não existe, portanto, uma causa única para a AM, mas múltiplos fatores, que ao interagirem contribuem para o surgimento, manutenção e evolução do fenótipo. A forma com que cada fator contribui para a AM será melhor abordada no tópico dessa introdução que agora os “Fatores que influenciam a AM”.

1.1.4 Neurobiologia da Ansiedade Matemática

Apesar de a etiologia da AM ainda não estar completamente elucidada, os efeitos fisiológicos estão bem descritos. Aumento da frequência cardíaca, suor nas mãos, esquecimentos de conteúdo ou de procedimentos, e náusea são as principais queixas de indivíduos que sofrem de AM (Faust, 1994). Sintomas intermediários veem sendo investigados, com o objetivo de melhor compreender esse fenótipo. Níveis de cortisol, um hormônio associado ao estresse e à ansiedade, foram investigados em indivíduos com altos e baixos níveis de AM enquanto faziam tarefas de matemática. Em seguida o desempenho de cada grupo foi associado aos níveis de cortisol e ao desempenho nos testes. Entretanto, a relação encontrada entre AM, cortisol e desempenho não foi direta, mas pareceu ser mediada por diferenças individuais na memória de trabalho (Mattarella-Micke, Mateo, Kozak, Foster, & Beilock, 2011).

Estudar os correlatos neurais da AM pode auxiliar na compreensão e na investigação de processos subjacentes a esse fenótipo. A literatura ainda não é muito consistente com relação a este assunto, mas de forma geral, sabe-se que a AM aumenta a ativação de estruturas cerebrais envolvidas nas vias de dor e emoção, como a amígdala, o núcleo accumbens, o giro cingular anterior e a ínsula; e reduz a ativação de regiões cerebrais envolvidas no processamento de estímulos e informações, como, o córtex frontal dorsolateral, diminuindo a eficiência do indivíduo em atividades que envolvam cálculos (Artemenko, Daroczy, & Nuerk, 2015; Lyons & Beilock, 2012; Young, Wu, & Menon, 2012). Maior conectividade entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial, e conectividade reduzida entre a amígdala e o lobo parietal superior (bilateral) também foram descritos em indivíduos com altos níveis de AM. Segundo os autores, essas conexões aberrantes estariam envolvidas em mecanismos compensatórios, nem sempre tão bem-sucedidos, já que déficits no desempenho desses indivíduos são comuns (Young et al., 2012). O circuito da dor no cérebro foi relacionado à AM antecedendo o teste/atividade em adultos, enquanto que o circuito do medo, mostrou ativação diferencial em crianças, durante a execução de tarefas e testes matemáticos. Esses resultados podem indicar que a ativação de diferentes circuitos é idade-dependente ou um fator individual, que pode variar entre os sujeitos. É importante ressaltar, que a ausência de estudos utilizando os mesmos paradigmas e amostras similares, dificulta a extrapolação de que circuitos diferentes seriam ativados em idades diferentes (Artemenko et al., 2015).

Os padrões de ativação e conectividade descritos, conjuntamente com a evidência de que os níveis de cortisol aumentados não conduzem necessariamente à baixa performance, reforçam as teorias de Rubinsten and Tannock (2010) e Pletzer e colaboradores (2015) (Pletzer, Kronbichler, Nuerk, & Kerschbaum, 2015; Rubinsten & Tannock, 2010). Essas teorias afirmam que emoções negativas que acompanham a AM precisam ser reguladas e processadas por indivíduos que apresentam altos níveis da mesma. O processamento e a regulação dessas emoções seriam realizados pelo córtex frontal dorsolateral, o qual dividiria recursos para inibir os efeitos das emoções, direcionar a atenção para a tarefa e ainda atuar diretamente na execução da tarefa. Aparentemente, uma parcela dos indivíduos com altos níveis de AM, conseguem compensar a sobrecarga dessa região cerebral com maior conectividade e ativação da amígdala e do córtex frontal. Entretanto, uma outra parcela não desenvolve esses mecanismos compensatórios, e consumindo uma boa parcela dos recursos cognitivos que deveriam estar direcionados à tarefa com preocupações e processamento dos inputs recebidos das vias de emoção e dor no sistema nervoso central. Caracterizando baixa eficiência de processamento e conseqüente baixo desempenho. O mesmo não ocorre em indivíduos que desenvolvem mecanismos compensatórios eficientes. É importante ressaltar que, independentemente do desfecho, indivíduos com altos níveis de AM despendem maiores esforços cognitivos do que indivíduos com baixos níveis de AM para alcançar desempenho semelhante (Artemenko et al., 2015). Fatores individuais como a variabilidade genética poderiam explicar diferenças individuais na eficácia de mecanismos de compensação desenvolvidos por esses indivíduos.

1.1.5 Métodos para mensurar a AM

Diversas ferrametas têm sido aplicadas, tanto na área da educação quanto na pesquisa, para a identificação e mensuração dos sintomas da AM em todas as idades. A maioria dessas ferramentas são questionários compostos por escalas de classificação.

Os dois métodos mais utilizados em adultos são o MARS (“Mathematics Anxiety Rating Scale”) e a sua versão reduzida, o RMARS (“Revised Mathematics Anxiety Rating Scale”). Ambos, são compostos por itens que descrevem diferentes situações de utilização da matemática, onde os indivíduos devem apontar em uma escala de Likert o quanto aquela situação o deixa ansioso. A ampla utilização desses métodos pode ser atribuída a sua alta eficiência atestada em diversos testes de validação, mas também às suas capacidades de

acessar diferentes facetas da AM, como ansiedade de provas, ansiedade em cursos e disciplinas, ansiedade computacional, ansiedade para aplicar a matemática em situações do cotidiano e medo de professores de matemática, por exemplo (Plake & Parker, 1982; Richardson & Suinn, 1972). Questionários menos abrangentes, como o AMAS (“Abbreviated Math Anxiety Scale”), focam apenas em ansiedade em provas e ansiedade de números (Hopko, Mahadevan, Bare, & Hunt, 2003).

MARS-E é uma adaptação do questionário MARS para pré-adolescentes e adolescentes, podendo ser aplicado em indivíduos a partir dos 10 anos de idade. Similarmente ao questionário de origem, o MARS-E utiliza o mesmo método para acessar os níveis de ansiedade, entretanto as situações descritas são adaptadas para cobrir experiências escolares e cotidianas de indivíduos dessa idade (Suinn, Taylor, & Edwards, 1988).

Em crianças menores, mais adaptações são feitas nos questionários, para reduzir o impacto de aspectos do desenvolvimento da criança, como a habilidade de leitura. Geralmente, as adaptações aplicadas envolvem o uso de figuras e desenhos que representam de forma lúdica o sentimento da criança com relação à situação relatada no teste (na escala Likert), ou até mesmo as situações em que a criança lida com a matemática podem ser apresentadas à criança em forma de desenho. O MAI (Mathematics Anxiety Interview) é um exemplo de questionário que apresenta as situações em forma de desenho. Ele pode ser aplicado para crianças de 7-10 anos de idade. O MAI é capaz de mensurar não apenas o nível de ansiedade da criança, mas também o quanto ela se sente empolgada, preocupada, seus batimentos cardíacos e ainda a vontade da criança de escapar da situação representada nas figuras (Kohn et al., 2013).

O questionário de ansiedade de Matemática, Math Anxiety Questionnaire (MAQ), desenvolvido por Thomas e Dowker (2000) e adaptado em uma versão na língua portuguesa pela equipe do LND (Haase et al., 2012; Wood et al., 2012) é a ferramenta utilizada no presente trabalho. Ele é composto por quatro subescalas de 6 itens cada, em que o indivíduo avalia situações em relação ao seu desempenho em Matemática (auto-percepção) (MAQ-A), suas atitudes em relação à problemas Matemáticos (MAQ-B), como se sente em relação à problemas matemáticos (feliz ou triste) (MAQ-C) e o quanto se preocupa quando tem problemas na Matemática (Wood et al., 2012). Perguntas na subescala MAQ A iniciam sempre com “Quão bom você é em ...”, em MAQ-B, “Quanto você gosta de ...”, em MAQ-C,

“Quão feliz ou triste você fica quando tem problemas com ...”, e em MAQ-D, “ Quão preocupado você fica quanto tem problemas com...”. Os seis itens em cada subescala, contemplam sempre os itens seguintes: 1) matemática em geral, 2) cálculos fáceis, 3) cálculos difíceis, 4) cálculos escritos, 5) cálculos mentais e 6) dever de casa de matemática. As opções de respostas são organizadas em uma escala visual lúdica (Leikert), apresentada à criança após cada pergunta. Nela, a criança deve apontar as respostas para cada item perguntado. Os pontos são dados em uma escala de 1 a 5 para cada item, sendo 5 sempre o pior resultado (muito ruim em perguntas de MAQ-A, detesto em perguntas de MAQ-B, muito triste em perguntas de MAQ-C e muito preocupado em perguntas de MAQ-D). Ao final do teste, um escore para cada subescala de MAQ é calculado a partir da soma das respostas dos seis itens (Wood et al., 2012). O MAQ pode ser aplicado para crianças de 6 a 12 anos, entretanto, sua eficiência em idades abaixo de 8 anos, pode ser questionada.

Trabalhos anteriores do grupo de pesquisa demonstraram que a ansiedade matemática acessada pelo MAQ não se correlaciona com ansiedade geral ($r=0,1$). As subescalas MAQ-A e MAQ-B possuem correlação média-alta e medem componentes cognitivos da AM, enquanto que MAQ-C e MAQ-D também possuem correlação média-alta e medem componentes afetivos da ansiedade matemática. Além disso, os mesmos trabalhos demonstraram que os escores das MAQs se correlacionam negativamente com habilidades matemática ($r = -0,37$) (Haase et al., 2012; Wood et al., 2012).

1.1.6 Fatores que influenciam a AM

Nesse tópico, os diversos fatores ambientais e individuais que afetam os níveis de AM serão abordados.

1.1.6.1 Sexo

Um dos fatores que contribuem para os níveis de AM mais investigados até o momento é o sexo. Indivíduos do sexo feminino tendem a apresentar maiores níveis de AM, quando comparados a indivíduos do sexo masculino, mesmo em países que garantem educação igual para ambos os sexos (Spelke, 2005). Além disso, mulheres tendem a se considerar piores em matemática (pior autoconceito), mesmo quando apresentam desempenho igual ou superior aos homens (Devine, Soltesz, Nobes, Goswami, & Szucs, 2013). Alguns autores afirmam que

essas diferenças surgem ou são mais pronunciadas durante a adolescência (Ann Dowker, Bennett, & Smith, 2012; Harari, Vukovic, & Bailey, 2013; S. Wu, Amin, Barth, Malcarne, & Menon, 2012), entretanto, Dowker e colaboradores (2012) observaram esse tipo de comportamento também em crianças de 7 a 9 anos.

Estereótipo de gênero, influência ou transferência de ansiedade de pais e professores ansiosos, e características afetivas e de personalidade são apontadas como as principais causas dessa diferença de auto-conceito entre homens e mulheres (Beilock, Gunderson, Ramirez, & Levine, 2010; A. Dowker et al., 2016).

Estereótipos são definidos como as suposições que as pessoas fazem sobre as habilidades e características dos membros de um determinado grupo, e as premissas sobre como os membros do grupo estereotipado geralmente se comportam. Estereótipos de gênero envolvem, portanto, suposições e premissas atribuídas a homens e mulheres, em decorrência unicamente do sexo. Na matemática, o estereótipo mais relevante é de que homens lidam melhor com a matemática, possuem melhor desempenho e possuem maior tendência a seguir carreiras que envolvam números, quando comparados às mulheres (Bieg, Goetz, Wolter, & Hall, 2015). Segundo Casad e colaboradores (2015), o endosso de estereótipos de gênero prediz os níveis de ansiedade matemática, no que diz respeito ao autoconceito e à autoeficácia. O efeito do estereótipo de gênero é ainda mais importante quando pais e professores o manifestam (Jakobsson, Levin, & Kotsadam, 2013; Maloney, Ramirez, Gunderson, Levine, & Beilock, 2015). Segundo Goetz e colaboradores (2013), indivíduos do sexo feminino nem sempre apresentam níveis de ansiedade muito maiores do que homens, entretanto, devido aos estereótipos de gênero, elas criam expectativas de apresentar mais ansiedade e isso faz com que elas se sintam desencorajadas a seguir carreiras ou realizar cursos e atividades que envolvam matemática. Esse fenômeno é denominado ameaça de estereótipo, sendo observado predominantemente em adolescentes e adultos (Goetz, Bieg, Ludtke, Pekrun, & Hall, 2013).

Pais e professores ansiosos em relação à matemática também podem transferir essa fobia para seus filhos e alunos, ou promoverem experiências negativas ao ensinarem matemática. Apesar desse fenômeno não se restringir a um sexo específico, os efeitos de transferência são mais pronunciados nas interações entre indivíduos do mesmo sexo (professoras com alunas ou mães com alunas, por exemplo) (Casad, Hale, & Wachs, 2015). Esse dado é ainda mais relevante se considerarmos que a maior parte dos professores nos anos iniciais de educação

são do sexo feminino e que frequentemente são as mães que orientam os filhos durante a execução do dever de casa. Dessa forma, a transferência de ansiedade também é um fenômeno importante na compreensão dos efeitos de sexo sobre a ansiedade matemática.

Finalmente, fatores de personalidade e características afetivas, como níveis de neuroticismo e ansiedade generalizada, também contribuem para a diferença de AM entre os sexos. O neuroticismo é um dos cinco traços de personalidade que compõem a teoria da personalidade revisada de Costa e McCrae (2008). Indivíduos com altos níveis de neuroticismo tendem a experimentar mais ansiedade, preocupação, medo, raiva, frustração e humor depressivo. Além disso, eles tendem a apresentar respostas piores a estressores e maior risco de desenvolver transtornos afetivos como a ansiedade generalizada ou específica. Níveis mais altos de neuroticismo e ansiedade generalizada são frequentemente encontrados no sexo feminino, contribuindo para o aumento da ansiedade matemática nesse grupo (Costa Jr & McCrae, 2008).

1.1.6.2 Idade

Idade também é um fator importante para a predição dos níveis de AM. Casos severos de AM não são comuns em crianças de pouca idade, entretanto casos de AM ocorrem em crianças até mesmo do nível primário (S. Wu et al., 2012). Na infância, a AM tende a aumentar com a idade e as atitudes com relação à matemática também tendem a deteriorar com a idade. Vários fatores podem contribuir para o aumento da AM ao longo da idade. Alguns exemplos são alterações no conteúdo da matemática, maior exposição a experiências negativas e até mesmo comparação entre alunos nas escolas.

Ao longo dos anos escolares, a complexidade do conteúdo de matemática aumenta, exigindo da criança a aplicação de conteúdos e procedimentos aprendidos ao longo dos anos escolares além do aprendizado dos novos. Esse fator pode contribuir para o aumento da ansiedade, principalmente em crianças que já apresentaram dificuldade de aprendizado ou performance ruim nos anos anteriores. Soma-se ao aumento da complexidade, as sucessivas experiências negativas com a matemática como notas baixas, contato com professores ansiosos ou que utilizam metodologias de ensino antiquadas. Além disso, ao longo dos anos escolares, os alunos começam a experimentar um aumento na intolerância e na incerteza nas crianças. Além disso, as crianças apresentam um aumento da percepção de comparações sociais

(comparação entre alunos) e aumenta-se também a necessidade de corresponder as expectativas da sociedade sobre o seu desempenho em matemática. Todos esses fatores podem contribuir para o aumento da ansiedade em com o aumento da idade (A. Dowker et al., 2016).

1.1.6.3 Cultura, nacionalidade e status sócio-econômico

Aspectos envolvendo a matemática diferem consideravelmente entre países. Diferenças de desempenho, atitudes com relação à matemática, atribuição do desempenho na matemática à habilidade ou esforço e até mesmo a relevância atribuída à matemática são aspectos de cultura e nacionalidade que influenciam os níveis de AM (Askew, Hodgen, Hossain, & Bretscher, 2010). Em países de alto desempenho na matemática, a existência de crianças com baixos níveis de AM pode refletir o bom desempenho desses indivíduos, mas o bom desempenho também pode ser uma consequência dos baixos níveis de AM. Entretanto, em países com alto desempenho que atribuem grande importância à matemática e ao desempenho acadêmico, os indivíduos tendem a se comparar mais com colegas e a sentir mais medo de falhar, aumentando assim os níveis de AM. Um exemplo seriam os altos níveis de AM observados na Coreia e no Japão, países onde a pressão para se ter bom desempenho é consideravelmente maior. Já em países da Europa ocidental como a Finlândia, a Holanda e a Suíça, apesar dos altos desempenhos na matemática, os níveis de AM são consideravelmente inferiores do que nos países da Ásia citados (J. Lee, 2009; Tan & Yates, 2011).

Estudos sugerem que diferenças étnicas também influenciam na AM. Nos Estados Unidos e no Reino Unido minorias étnicas reportam melhores atitudes com relação à matemática do que caucasianos e essa diferença não está necessariamente atrelada a diferenças de performance (A. Dowker et al., 2016; Lubienski, 2002).

Apesar do status sócio-econômico dos indivíduos, assim como a posição econômica do país, ter grande influência sobre o engajamento e o desempenho na matemática, Jazdzewski e colaboradores (2012) sugerem que estas variáveis não tenham um efeito muito relevante sobre a AM. Entretanto, poucos estudos tentaram investigar essas questões até o momento (Jazdzewski, 2012).

1.1.6.4 Escola, Ensino e experiências negativas

Um dos fatores ambientais que mais contribuem para a AM é o conjunto de experiências envolvendo matemática que foram vivenciadas pelo indivíduo. Uma boa parte dessas experiências são vivenciadas no ambiente escolar. Segundo Radisic e colaboradores (2015), apenas 6% da variância encontrada para a AM pode ser explicada por diferenças entre escolas, sendo os fatores mais importantes a rigidez e a disciplina da escola. Os autores explicam que esses fatores, quando em excesso, criam um ambiente desfavorável para o aluno, em que eles se sentem pressionados a atender as expectativas dos colegas e da própria escola, contribuindo para o aumento da ansiedade (Radišić, Videnović, & Baucal, 2015). O restante da variância seria explicado por outros fatores, alguns dos quais já foram citados nesta introdução, mas também por diferenças dentro da própria escola, como turmas, grupos de estudos e professores (Teodorović, 2011).

Diversos estudos têm demonstrado que as experiências dentro de sala de aula contribuem consideravelmente para elevar os níveis de ansiedade matemática (ex. (Silke Luttenberger, Paechter, & Ertl, 2019; O'Leary, Fitzpatrick, & Hallett, 2017; Ramirez, Hooper, Kersting, Ferguson, & Yeager, 2018). Níveis mais altos de disciplina dentro da sala de aula, por exemplo, contribuem para a redução dos níveis de AM, por promoverem um ambiente mais organizado e propício para a aprendizagem do conteúdo (Radišić et al., 2015). Já as experiências negativas com professores parecem ser o fator que mais contribui para o aumento dos níveis de AM. Professores em treinamento (estagiários) acometidos por alta AM, quando questionados sobre as suas experiências em sala de aula como estudante, reportaram que seus professores de matemática se comportavam de forma hostil, insensível, impaciente e crítica, envergonhando alunos na frente da turma através de comentários negativos e da divulgação dos erros cometidos, respondendo agressivamente às dúvidas e falta de compreensão quando os alunos apresentavam dificuldade de assimilar conceitos (Jackson & Leffingwell, 1999). Métodos de ensino inadequados também foram apontados como fatores que contribuíram para o aumento da AM em professores em treinamento. Dentre estes, destacam-se a velocidade de apresentação do conteúdo e sanar dúvidas de forma a fazer o aluno se sentir menos inteligente por não ter compreendido os conceitos ensinados. Neste mesmo estudo, os autores avaliaram o impacto dessas experiências negativas sobre a carreira

destes estagiários e constataram que elas contribuíram para que eles se sintam pouco confiantes ao ensinar matemática (Brady & Bowd, 2005).

O'Leary e colaboradores (2018) avaliaram uma amostra de 131 estudantes de graduação de vários cursos, sendo 73% da amostra composta por mulheres. Diferentemente dos estudos anteriormente citados, participaram deste estudo alunos com alto e baixo nível de ansiedade matemática. Os autores então investigaram a relação entre as experiências negativas envolvendo a matemática a que esses estudantes foram expostos ao longo de toda a vida escolar e os níveis de AM desenvolvidas por eles. Em resumo, neste estudo a presença de altos níveis de AM foi relacionada à ausência de apoio e auxílio por parte dos professores e dos pais, aos métodos de ensino e ao desempenho. Para os dois primeiros itens, o período escolar que mais teve influência foi o ensino médio, já para o último, as experiências vividas tanto no ensino fundamental quanto no ensino médio se mostraram igualmente importantes.

Além das experiências negativas anteriormente citadas, outras experiências dentro e fora da sala de aula foram também apontadas como razões pelas quais os indivíduos desenvolveram AM. Relação professor-aluno baseada em desrespeito, humilhação e medo, relacionamento abusivo com os pais e lar conflituoso; grandes eventos e transições na vida da criança, perfeccionismo do aluno, dos pais e dos professores, cultura e estereótipos de gênero são outros fatores citados (Silke Luttenberger et al., 2019; O'Leary et al., 2017; P. G. Schmidt, 2005). Além destes, podemos ressaltar ainda os diversos estudos que relacionam o baixo desempenho na matemática com o auto-conceito e os níveis de ansiedade do aluno (Ashcraft & Kirk, 2001; Ashcraft & Moore, 2009; E. Carey, Hill, Devine, & Szucs, 2015; Dew, Galassi, & Galassi, 1984; Foley et al., 2017; Meece et al., 1990). Ressaltamos também a transferência de ansiedade de pais e professores que expressam sua ansiedade quando estão ensinando matemática para os seus filhos ou alunos (Beilock et al., 2010; Maloney et al., 2015).

1.1.6.5 Fatores genéticos

Poucos estudos investigaram os fatores genéticos envolvidos na AM. Segundo Wang e colaboradores (2014) AM tem herdabilidade moderada, sendo 40% da variância atribuída a fatores genéticos. A amostra do estudo contou com 514 pares de gêmeos de 12 anos de idade e a maior parte da variância não atribuída a fatores genéticos foi explicada por fatores ambientais não compartilhados. Resultados similares foram encontrados por Malachini e

colaboradores (2017) em uma amostra de gêmeos monozigóticos e dizigóticos com idade variando entre 18-21 anos (Malanchini et al., 2017; Wang et al., 2014).

Dowker e colaboradores (2016) propuseram que os fatores genéticos envolvidos na AM poderiam ser variantes genéticas que conferem predisposição tanto para déficits na cognição matemática quanto para a ansiedade generalizada. Outras variantes, específicas para AM ou associadas a características de personalidade ou de resiliência também podem estar relacionadas à predisposição para a AM (A. Dowker et al., 2016).

O primeiro estudo de associação para a AM foi publicado este ano, pelo grupo da Profa. Maria Raquel Carvalho e do Prof. Vitor Haase. Nele, o polimorfismo Val158Met no gene da *COMT*, um gene amplamente estudado por estar envolvido em aspectos comportamentais e cognitivos, foi investigado em uma amostra de 389 crianças brasileiras em idade escolar que tiveram os dados de AM medidos através do MAQ. Os resultados mostraram um efeito de genótipo dependente do sexo, em que indivíduos heterozigotos, quando pertencentes ao sexo feminino, apresentaram os menores níveis de AM, enquanto em indivíduos do sexo masculino, a heterozigose apresentou os níveis mais elevados de AM. Homozigotos do sexo masculino apresentaram os níveis mais baixos de AM, enquanto esse mesmo genótipo no sexo feminino foi associado aos níveis mais altos de ansiedade da amostra (Julio-Costa et al., 2019). Além de características cognitivas e comportamentais, o gene da *COMT* também foi associado à cognição matemática e à memória de trabalho (essencial para a aprendizagem matemática) (Júlio-Costa et al., 2014; Julio-Costa et al., 2013), confirmando a ideia proposta por Dowker e colaboradores (2016), de que fatores genéticos envolvidos na cognição matemática poderiam também contribuir para AM.

1.1.7 Intervenções

A falta de informações sobre os mecanismos envolvidos na AM dificulta a proposição de intervenções. Como os mecanismos ambientais estão melhor esclarecidos na literatura, intervenções precoces baseadas nesses fatores têm sido propostas para prevenir que o ciclo vicioso ansiedade matemática-baixo desempenho se estabeleça.

Atitudes simples de pais e professores como demonstrar atitudes positivas e evitar atitudes negativas com relação à AM podem contribuir para a redução dos níveis de AM. Já as

intervenções terapêuticas podem envolver desde aulas de reforço ou métodos de ensino alternativos que visem a sanar as dificuldades da criança e a aumentar a sua auto-confiança, até tratamentos psicológicos específicos para a ansiedade como a dessensibilização sistemática ou a terapia cognitivo-comportamental. Estudos demonstraram que a ressignificação cognitiva da situação estressora pode contribuir para a redução dos níveis de AM e até mesmo para a melhora na performance dos indivíduos (Jamieson, Peters, Greenwood, & Altose, 2016; Johns, Inzlicht, & Schmader, 2008; Johns, Schmader, & Martens, 2005). Redigir sobre os sentimentos negativos e as preocupações parece ser uma prática eficaz na redução da AM, pois além de fazer o aluno se questionar sobre necessidade de ter medo ou preocupação, escrever sobre pode aliviar a memória de trabalho (Park, Ramirez, & Beilock, 2014; Ramirez & Beilock, 2011). Tutoria cognitiva baseada na exposição continuada (supervisionada por um psicólogo) aos estímulos matemáticos que geram ansiedade, também se mostrou eficiente como intervenção para a AM (Supekar, Iuculano, Chen, & Menon, 2015).

Dowker e colaboradores (2016) citam a estimulação cerebral não invasiva como uma possível intervenção, baseado nos resultados de estudos como o de Sarkar e colaboradores (2014), no qual a estimulação transcraniana aplicada ao córtex pré-frontal dorsolateral foi capaz de amenizar os sintomas afetivos de estresse e medo e melhorar a performance de indivíduos com AM (Sarkar, Dowker, & Kadosh, 2014). Entretanto, apesar de eficiente, a utilização de estimulação cerebral deve ser avaliada com cautela, afim de estabelecer se esta técnica seria viável e traria benefícios reais quando utilizada como uma intervenção.

1.2 Polimorfismos funcionais

Estima-se que o genoma humano possui aproximadamente 3.1 milhões de SNPs. Além das variações de base única, existem ainda outras variações polimórficas a nível de sequência do DNA, como VNTRs (repetições de número variado em tandem) e CNVs (número variado de cópias), por exemplo. Entretanto nem todas as variações polimórficas na sequência do DNA são classificadas como funcionais (Haraksingh & Snyder, 2013).

Polimorfismos funcionais são variações na sequência do genoma com frequência alélica mínima (MAF) superior a 1% e que promovem alteração na função de um ou mais genes ou de seus produtos gênicos (Haraksingh & Snyder, 2013). Albert (2011) propôs uma

classificação funcional de quatro classes para polimorfismos. Na classe 0 estariam os polimorfismos com função indeterminada ou com função predita apenas *in silico*, mas não experimentalmente demonstrada. Na classe 1, estariam polimorfismos funcionais *in vitro*, cujo efeito tenha sido demonstrado experimentalmente, entretanto, o impacto da substituição alélica no polimorfismo sobre a expressão do gene endógeno ou *in vivo* seria desconhecida. Na classe 2 estariam os polimorfismos funcionais *in vivo*, cujo efeito funcional tenha sido testado também em ensaios com modelos celulares e cujo impacto na expressão gênica seja então comprovado nesses modelos, seja a nível celular ou tecidual. Finalmente, na classe 3, estariam polimorfismos cujo efeito funcional tenha sido confirmado em modelos animais ou tenha sido correlacionado com alterações de função em tecidos humanos (Albert, 2011). Na presente tese, consideramos como funcionais, polimorfismos que se enquadrem nas classes 2 e 3, segundo a classificação de Albert (2011).

A investigação de polimorfismos funcionais em estudos de associação de características complexas tem sido efetivo, pois permite que sejam avaliadas hipóteses específicas sobre a relevância de vias metabólicas sobre características complexas. Nesse contexto, na presente tese, investigamos o efeito de polimorfismos funcionais no sistema monoaminérgico, (sistema sabidamente envolvido na cognição e no comportamento), sobre a ansiedade matemática.

1.2 Sistema Monoaminérgico

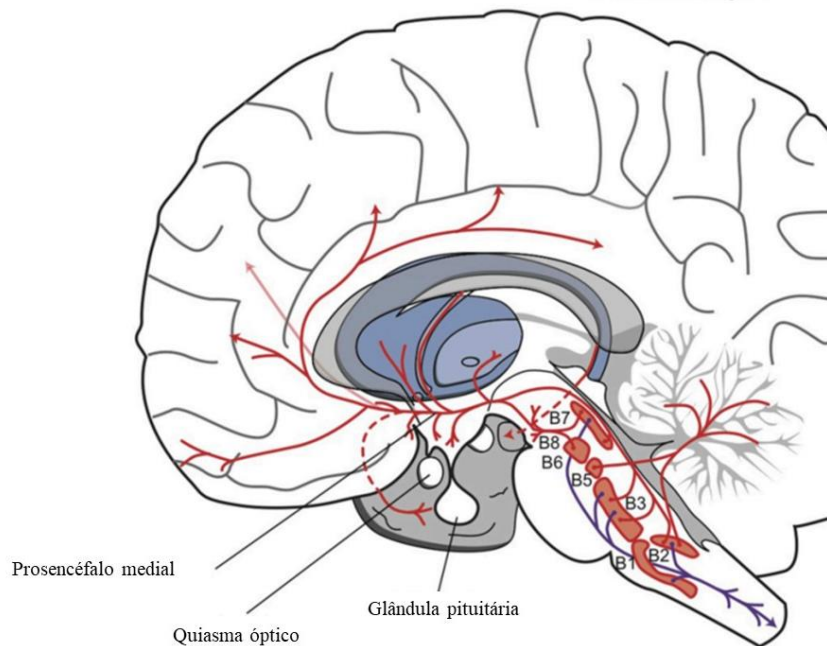
Sistema monoaminérgico é o nome dado ao conjunto de neurônios que produz neurotransmissores e neuromodulares derivados de aminas e denominados aminas biogênicas. As principais aminas biogênicas são as catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina), serotonina e as histaminas. As aminas biogênicas são produzidas a partir da conversão de aminoácidos como a tirosina, no caso das catecolaminas, e do triptofano, no caso da serotonina, catalisadas por enzimas específicas. Os neurônios que sintetizam monoaminas se originam principalmente no tronco encefálico e se ramificam para diversas regiões do cérebro e da medula espinhal para desempenhar as mais diversas funções. Controle motor, cognição, processamento de memória, modulação endócrina e comportamento são exemplos de funções moduladas por monoaminas biogênicas. Disfunções na neurotransmissão monoaminérgica, particularmente dopaminérgica e serotoninérgica, têm sido associadas em vários transtornos

neurológicos, neuropsiquiátricos (Kandel et al., 2000; Libersat & Pflueger, 2004). Nos tópicos seguintes, revisaremos os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico e as suas relações com os polimorfismos investigados na presente tese.

1.2.1 Sistema Serotonérgico

A via serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) é uma via com componentes ascendentes e descendentes, sendo boa parte dos neurônios que alimentam esta via localizados nos núcleos da rafe na formação reticular do tronco encefálico. A via descendente é responsável pelo controle da dor através das vias analgésicas e a via ascendente se ramifica em diversas outras, projetando-se para quase todas as estruturas do prosencéfalo e para o cerebelo, incluindo estruturas como córtex, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado e sistema límbico. Dessa forma o Sistema Serotonérgico é responsável por funções essenciais à vida, como o controle do ciclo sono-vigília, ao promover a ativação cortical; termorregulação e digestão através do tálamo; controle do movimento, através das projeções para os núcleos da base; e modulação de comportamentos afetivos através das projeções para estruturas do sistema límbico, como o giro do cíngulo, a amígdala e o Núcleo acumbens (Figura 4) (Kandel et al., 2000). Devido a isso, as vias serotoninérgicas vêm sendo frequentemente estudadas em transtornos comportamentais e psiquiátricos como o transtorno de ansiedade generalizada (Sen, Burmeister, & Ghosh, 2004), Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (Fowler et al., 2009; Kent et al., 2002), depressão (Zammit & Owen, 2006), comportamento e ideias suicidas (Caspi et al., 2003) e estresse pós-traumático (Xie et al., 2009). Entretanto, as vias serotoninérgicas vêm sendo associadas também a fenótipos cognitivos como funções e performances cognitivas (Meneses & Liy-Salmeron, 2012) e prejuízos na aprendizagem e na memória episódica verbal (Mendelsohn, Riedel, & Sambeth, 2009).

Figura 2. Vias serotoninérgicas no Sistema nervoso central. Fonte: Adaptado de Loonen et al., 2016 (Loonen & Ivanova, 2016).



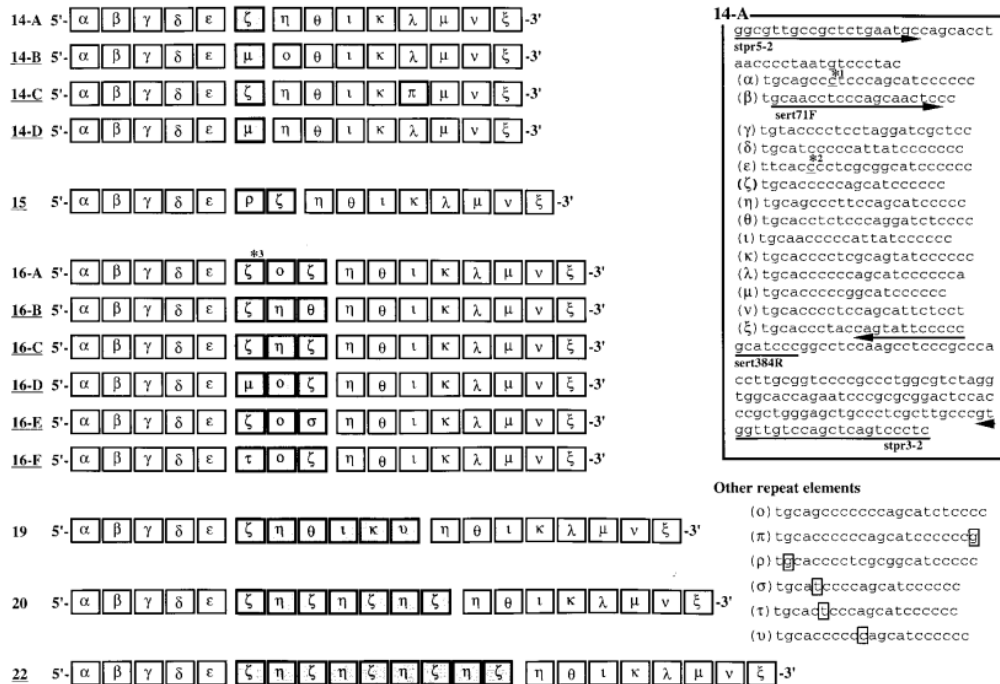
Um dos principais moduladores da via serotoninérgica é o transportador de serotonina 5-HTT, também conhecido como SERT, produto do gene *SLC6A4* localizado no braço longo do cromossomo humano 17 (17q11.2). Após sintetizado, o 5-HTT é transportado para a membrana plasmática dos botões sinápticos em neurônios pré-sinápticos e de células da glia onde exercerá a sua função. O 5-HTT é responsável pela recaptação da serotonina (5-HT) liberada na fenda sináptica. Dessa forma, o 5-HTT tem a capacidade de modular, a ativação de receptores pós-sinápticos para esse neurotransmissor e, portanto, modular a resposta à serotonina no neurônio pós-sináptico. Ao ser recaptado pelo neurônio pré-sináptico, a serotonina pode ter dois destinos: a degradação, via MAO-A, ou a integração à uma vesícula pré-sináptica via transportador vesicular do tipo VMAT, podendo ser liberada novamente na fenda sináptica quando houver o próximo potencial de ação. Quando na fenda sináptica, a serotonina pode se ligar a um autoreceptor, no neurônio pré-sináptico, o qual gerará um sinal inibitório sobre a exocitose de vesículas no terminal pré-sináptico, ou a serotonina pode se ligar a receptores pós-sinápticos, promovendo diferentes respostas, a depender do tipo de receptor ativado. As respostas mais comuns são a excitabilidade neuronal, ativação de cascatas que geram moléculas de neuroproteção, ativação de canais iônicos, produção de fatores de transcrição que modulam a expressão gênica e plasticidade sináptica, este último

um mecanismo amplamente associado à aprendizagem e à formação de memória. A modulação da quantidade de serotonina disponível na fenda sináptica é essencial para o controle das respostas acima citadas, e ela é executada, basicamente, através do controle da quantidade e atividade do transportador 5-HTT, da enzima MAO-A e do autoreceptor inibitório 5-HT_{1B} (Kandel et al., 2000).

Dois polimorfismos no gene *SLC6A4* têm sido alvo de investigação nos estudos funcionais e de associação: o 5-HTTLPR (Serotonin transporter-linked polymorphic region) e o rs25531. Ambos estão localizados na região promotora do gene *SLC6A4* e possuem alelos com efeito funcional sobre a transcrição deste gene. O 5-HTTLPR é um polimorfismo de repetição (VNTR) cujo monômero tem tamanho (~20pb) e sequência variáveis. Esse polimorfismo apresenta mais cerca de 18 tipos de alelos descritos, sendo dois deles comuns e os demais raros. Os alelos podem variar de 14 a 24 monômeros (Avula, Rand, Black, & O'Kane, 2011; Ehli, Hu, Lengyel-Nelson, Hudziak, & Davies, 2012; Nakamura, Ueno, Sano, & Tanabe, 2000), sendo que os mais comuns são os alelos de 14 repetições, denominados *Short* (S) e os alelos de 16 repetições, denominados de *Long* (L), por essa razão, esse polimorfismo vem sendo chamado também de um polimorfismo de inserção/deleção (INDEL), nesse caso, considerando o fragmento de ~43pb (dois monômeros, um de 20pb e um de 23pb) como um fragmento inserido no caso do alelo L, e deletado no caso do alelo S.

A maioria dos estudos aqui revisados trabalham apenas com os alelos L e S. Quando encontrados, indivíduos contendo alelos maiores do que L são excluídos da amostra ou analisados como um grupo de alelos denominado XL. Entretanto, estudos que optaram por trabalhar com os alelos maiores não conseguiram detectar efeito significativo nos fenótipos estudados (Avula et al., 2011; Ehli et al., 2012). Os alelos L e S apresentam ainda, 4 formas alélicas, no caso do alelo S, e 6 formas alélicas, no caso do alelo L. Essas formas alélicas se diferenciam entre si pelos tipos de monômeros que as compõem (Figura 5) (Nakamura et al., 2000).

Figura 3. Formas alélicas descritas para o Locus 5-HTTLRP. Cada letra grega representa um tipo diferente de monômero, cuja sequência está descrita no quadro à direita. Destaques em negrito representam monômeros variáveis entre as diferentes formas alélicas. Fonte: Nakamura e colaboradores (2000)



Evidências obtidas através de estudos funcionais, indicam que o alelo S promove a redução em até 2 vezes do número de transcritos do gene *SLC6A4* quando comparado aos níveis de transcritos codificados pelo alelo L. De forma que indivíduos homocigotos para o alelo L expressam mais 5-HTT do que indivíduos homocigotos para o alelo S. Indivíduos heterocigotos apresentaram níveis intermediários de 5-HTT nesses mesmos estudos (K.-P. Lesch et al., 1996; Murphy, Hollander, Rodrigues, Kremer, & Schatzberg, 2004). Além disso, alterações de conectividade funcional e menor ativação de áreas cerebrais específicas foram observadas em portadores do alelo S. Hamberg e Lesch (2011) demonstraram ainda que indivíduos S/S apresentam redução de massa cinzenta no giro pós-central e no pré-cuneos (Homberg & Lesch, 2011).

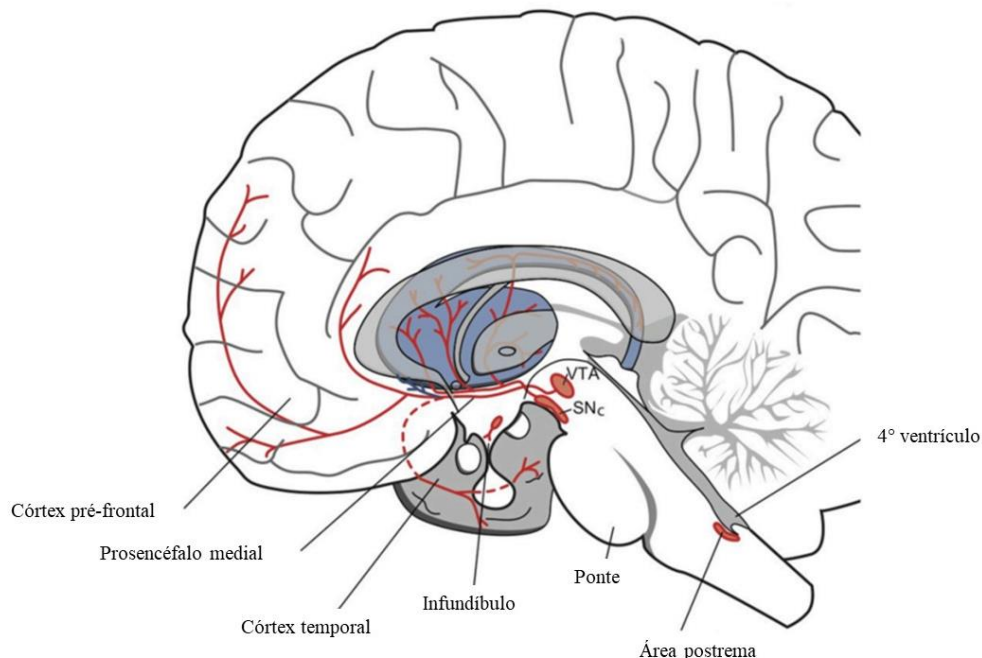
O polimorfismo rs25531, localizado dentro do polimorfismo 5-HTTLPR (na unidade de repetição não-variável μ ; Figura 5), é um SNP em que ocorre a substituição de uma adenina por uma guanina. Essa variação tem sido investigada em conjunto com a 5-HTTLPR sob a justificativa de que juntos os dois *loci* formam um *locus* tri-alélico, em que a presença de um

alelo G em fase com o alelo L poderia modificar o seu efeito de expressão, através da criação de um sítio de ligação para o fator de transcrição AP2, o qual promoveria a supressão da transcrição do gene *SCL6A4*, sendo o efeito observado similar ao efeito de um alelo S (Ehli et al., 2012). Entretanto, a maioria dos estudos de associação optam por investigar apenas o locus 5-HTTLPR, visto que os seus efeitos funcionais estão melhor estabelecidos na literatura.

1.2.2 Sistema Dopaminérgico

A dopamina é a catecolamina mais abundante no sistema nervoso. Os neurônios que sintetizam dopamina são encontrados no mesencéfalo, diencéfalo e no telencéfalo. No sistema nervoso central, quatro vias dopaminérgicas compõem o sistema dopaminérgico: a via nigro-estriatal, relacionada ao controle do movimento, a via mesolímbica, responsável pelo controle das emoções, a via túbero-infundibular, envolvida no controle hormonal, e a via mesocortical, envolvida no controle de aspectos cognitivos e outras funções (Figura 6).

Figura 4. Ramificações dopaminérgicas no Sistema nervoso central. Fonte: Adaptado de Loonen et al., 2016.



Estudos têm associado o sistema dopaminérgico com cognição, aprendizagem e memória de trabalho (Júlio-Costa et al., 2014; Puig, Rose, Schmidt, & Freund, 2014). Outros ainda, têm

demonstrado a importância desse sistema para o desenvolvimento e o tratamento de transtornos afetivos e comportamentais, como a depressão, a dependência ao álcool e o TDAH, por exemplo (Bobb et al., 2005; Morgese & Trabace, 2019; K. Schmidt et al., 2001). Os níveis da dopamina são críticos para a modulação das funções desempenhadas pelo sistema dopaminérgico, pois a ativação de receptores pós-sinápticos e a consequente transdução de sinal é altamente dependente da concentração de dopamina na fenda sináptica. Evidências sugerem, por exemplo, que no córtex pré-frontal, níveis intermediários de dopamina estão associados ao melhor desempenho da memória de trabalho, enquanto que tanto o aumento ou a redução desses níveis provocariam queda no desempenho (Cools & D'Esposito, 2011).

O controle da disponibilidade de dopamina na fenda depende da atividade de degradação das enzimas Catecol O-Metiltransferase (COMT) e Monoamina oxidases A e B (MAO-A e MAO-B), e da atividade de recaptação do transportador de membrana DAT (Bloom, 2010). Polimorfismos funcionais nos genes que codificam essas proteínas têm sido investigados por alterar os níveis transcricionais desses genes ou até mesmo a função dessas enzimas. Esses polimorfismos estão associados, portanto, à modulação dos níveis de dopamina nas sinapses dopaminérgicas e aos mais diversos fenótipos modulados por este sistema (Tunbridge et al., 2019).

O SNP Val158Met no gene da *COMT* é o polimorfismo mais investigado na literatura. Nele uma substituição não-sinônima codifica a substituição de uma valina por uma metionina na posição 158 da proteína. As repercussões funcionais dessa substituição são o aumento do nível de metilação, e a redução nos níveis de expressão, atividade e estabilidade da proteína. No gene *DAT*, dois polimorfismos do tipo VNTR na região promotora (rs28363170 e rs3836790) têm sido associados à atividade do promotor, aos níveis de transcrição e à capacidade de ligação à dopamina para transportar da sinapse pra dentro do neurônio. Uma VNTR no gene *MAOA* (*MAOA-LPR*) possui 5 alelos bem descritos na literatura (2R,3R,3.5R, 4R, 5R), cujos alelos mais frequentes são 4R e 3R. Os alelos 4R e 3.5R têm sido relacionados à maior atividade do promotor e da enzima quando comparados ao alelo 3R. No gene *MAOB*, um SNP no íntron 13 em que ocorre a substituição de uma adenina por uma guanina, os estudos são discordantes quanto a qual alelo ocasiona o efeito, mas o locus pode estar relacionado à redução da atividade da enzima MAO-B. Com exceção, do Val158Met, os

demais efeitos funcionais aqui descritos tiveram resultados inconclusivos na metanálise realizada por Tundbridge e colaboradores (2019). Entretanto, a maioria dos estudos parece apontar que os alelos 3R no locus MAOA-LPR, Met no locus Val158Met, e 9R no locus rs28363170 estão associados com níveis elevados de dopamina no córtex e no estriado.

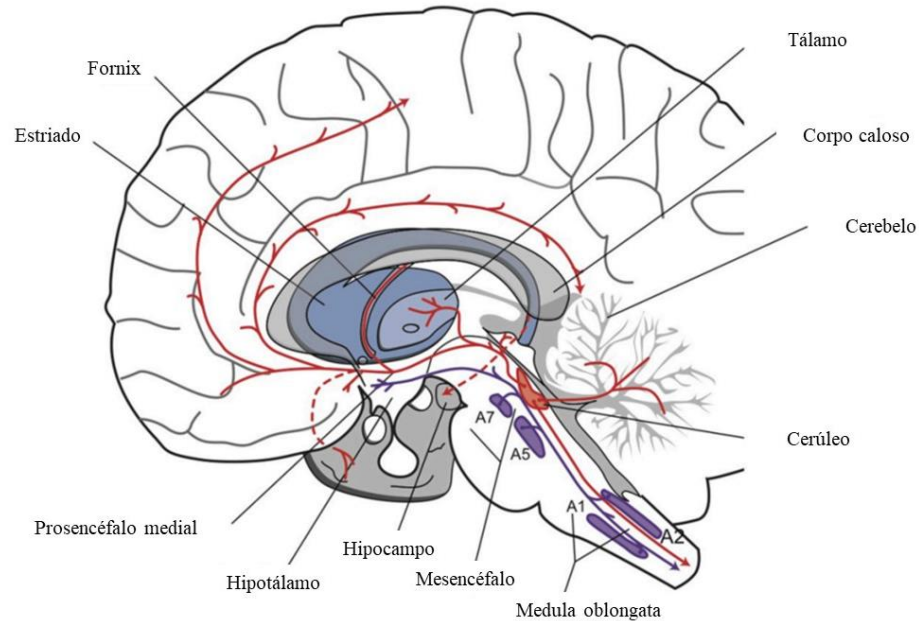
Por este motivo, diversos estudos vêm investigando esses polimorfismos funcionais em estudos de associação de genes candidatos com fenótipos de interesse. A presente tese utiliza esta abordagem para investigar os mecanismos genéticos e moleculares envolvidos na ansiedade matemática.

1.2.3. Sistema Noradrenérgico

Os neurônios noradrenérgicos produzem massivamente noradrenalina como neurotransmissor. Os neurônios noradrenérgicos se originam na medula e na ponte, sendo organizados em três grupos principais: o complexo do locus cerúleo, o sistema tegmental lateral e o sistema medular dorsal (Kandel et al., 2000). As projeções neuronais se difundem por todo o cérebro e cerebelo, formando sinapses no córtex dorsolateral, medial e límbico (Figura 7). A via noradrenergica dorsal se projeta anteriormente e dorsalmente, inervando quase todo o telencéfalo, o diencéfalo (tálamo e hipotálamo), o cerebelo e medula espinhal. A via tegmentar lateral se projeta de forma descendente para atuar no sistema periférico simpático, e se projeta ventralmente para inervar o tálamo. Dessa forma, essa via modula funções do sistema periférico simpático autônomo. O sistema medular dorsal envia projeções para o núcleo solitário, onde modula funções parassimpáticas executadas pelos nervos cranianos que se originam nesse núcleo (Kandel et al., 2000; Szabadi, 2013).

Assim como a dopamina, a noradrenalina está envolvida em um amplo espectro de funções fisiológicas e comportamentais, dentre as quais podemos destacar o controle do ciclo sono-vigília e o processamento de estímulos sensoriais. Através do processamento de estímulos sensoriais o sistema noradrenérgico é capaz de reduzir a responsividade a estímulos fracos e aumentar a responsividade a estímulos fortes controlando assim respostas somáticas como hiperventilação, palpitação e transpiração, a fatores estressores (Sullivan, Coplan, Kent, & Gorman, 1999).

Figura 5. Ramificações noradrenérgicas no sistema nervoso central. Fonte: Adaptado de Loonen et al., 2016.



A degradação da norepinefrina é realizada pelas enzimas MAO-A e COMT e a recaptação é realizada pelo transportador de membrana NET. Assim como nos demais sistemas, a ação dessas proteínas modula a concentração de noradrenalina nas sinapses e no ambiente extracelular, já que esse neurotransmissor funciona também como um neuromodulador, através do efeito de transmissão por volume (Szabadi, 2013). Fenótipos como medo, ansiedade generalizada e fobias específicas têm sido relacionados com a modulação dos níveis de noradrenalina (Sullivan et al., 1999). Como a AM é considerada por alguns autores como uma fobia específica relacionada ao fator estressor matemática, trabalhos que visem a investigar o impacto de polimorfismos funcionais em genes que modulam os níveis de noradrenalina em estruturas como o córtex pré-frontal e o sistema límbico, podem auxiliar na elucidação dos mecanismos genético-moleculares envolvidos na AM.

1 Justificativa, objetivos e design do estudo

A humanidade se baseia em números. Acordar e olhar as horas, contar moedas para comprar o pão da manhã, calcular tempo e planejar uma agenda, pegar o ônibus para ir para o trabalho, calculando o tempo para não chegar atrasado. Ao chegar na empresa, seguir um protocolo em etapas enumeradas, ranquear prioridades, sair para o almoço e dividir a conta entre os colegas, calcular os gastos do dia, separar o dinheiro do ônibus para voltar para casa. E ao chegar em casa, auxiliar o filho no dever de casa de matemática, enquanto duplica uma receita para fazer o jantar. Ao se deitar, planejar o dia seguinte, conferir o horário do ônibus, acertar o alarme no relógio e tomar um remédio cuja administração deve ser feita de 8 em 8 horas. Quantas situações no dia a dia envolvem o uso e a aplicação de conceitos matemáticos? Quantas profissões envolvem cálculos matemáticos e/ou um raciocínio rápido na matemática?

A realidade é que a matemática é a base de quase tudo o que vivenciamos hoje, desde tarefas simples como as descritas acima, até o complexo sistema que permite o desenvolvimento e manutenção de um sistema de computadores ou a existência da internet. Em uma sociedade que se baseia em números, ter dificuldades de manipular ou sentir sintomas de ansiedade e aversão à matemática é um problema de extrema relevância, principalmente se avaliarmos o potencial impacto individual e social disso. Sendo a AM uma fobia específica, um medo irracional, que impacta tanto a vida acadêmica quanto o cotidiano de milhares de pessoas ao redor do mundo, promovendo tanto sintomas somáticos como sintomas psicológicos (falta de motivação, incapacidade, depressão); dada a relevância do tema para a escolha de carreiras e profissões; e o possível impacto social e econômico de formar indivíduos que evitem situações que envolvam números, como as ciências, ou até mesmo o aprendizado econômico e financeiro; torna-se relevante compreender os fatores que geram predisposição para a AM, para que possíveis mecanismos de intervenção sejam propostos.

Intervenções educacionais e psicológicas vêm sendo propostas e aplicadas na clínica. Entretanto, sabe-se que a AM é um traço complexo, influenciado por fatores genéticos e moleculares que promovem susceptibilidade ao traço. Dowker e colaboradores (2016) ao revisar a literatura da AM, propuseram que os fatores genéticos associados a AM seriam fatores que explicassem os sintomas similares a ansiedade generalizada e/ou déficits na cognição matemática. A autora do presente trabalho vai ainda além e propõe que fatores genéticos envolvidos na neurofisiologia da motivação e dos mecanismos de resiliência e

resposta ao estresse, também seriam candidatos para a investigação das bases genético-moleculares da AM. Nesse contexto, o sistema monoaminérgico se destaca; por ser um sistema amplamente associado a modulação dos traços aqui citados.

Dessa forma, **o presente estudo se propôs a investigar se polimorfismos funcionais em genes do sistema monoaminérgico estariam associados à ansiedade matemática em uma amostra de crianças em idade escolar.** Para atingir este objetivo, selecionamos três polimorfismos funcionais amplamente estudados e realizamos um estudo de associação para cada um deles individualmente, avaliando também a contribuição de fenótipos cognitivos para a AM.

Os polimorfismos investigados na presente tese foram:

- 1) 5-HTTLPR no gene *SLC6A4*;
- 2) MAOA-LPR no gene *MAOA*; e
- 3) rs1799836 no gene *MAOB*.

Os resultados da presente tese serão apresentados na forma de capítulos contendo os artigos em fase final de redação, sendo:

Capítulo 1 – “*A FUNCTIONAL POLYMORPHISM (5-HTTLPR VNTR) IN SLC6A4 GENE IS ASSOCIATED WITH COGNITIVE AND AFFECTIVE ASPECTS OF MATH ANXIETY IN CHILDREN*”. O objetivo deste capítulo foi investigar a contribuição da VNTR funcional no promotor do gene *SLC6A4* para os níveis de Ansiedade Matemática em uma amostra de crianças de idade escolar.

Capítulo 2 - “*FUNCTIONAL POLYMORPHISMS IN MAOA AND MAOB GENES AFFECT CHILDREN SUSCEPTIBILITY TO MATH ANXIETY, WITH SEX DIFFERENCES*”. O objetivo deste capítulo foi investigar a influência dos polimorfismos MAOALPR e rs1799836 para os níveis de Ansiedade Matemática em uma amostra de crianças em idade escolar.

Os produtos gerados durante o período de doutoramento estão listados em anexo (ANEXO VI).

3 Capítulo 1 – A functional polymorphism (5-HTTLPR VNTR) in *SLC6A4* gene is associated with cognitive and affective aspects of math anxiety in children

O objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre o locus 5-HTTLPR e a ansiedade matemática em crianças em idade escolar. Para este fim, no âmbito dos projetos Endofenótipos da dificuldade da aprendizagem e Discalculia do Desenvolvimento, 577 crianças com idade entre 8 e 12 anos, frequentando do terceiro ao sétimo anos do ensino fundamental, foram avaliadas. Dentre outros dados neuropsicológicos e de cognição matemática, dados dos níveis de AM foram também coletados através do Questionário de Ansiedade Matemática (MAQ). Amostras biológicas foram também coletadas para extração de DNA genômico e os genótipos para o locus 5-HTTLPR foram obtidos para cada criança através de PCR e eletroforese em gel de poliacrilamida. Após a obtenção dos genótipos, as amostras foram agrupadas de acordo com o genótipo, sendo classificados como L/L; indivíduos que possuíam dois alelos do tipo longo (16 repetições), S/S; indivíduos portando dois alelos do tipo curto (14 repetições), L/S; indivíduos portando um alelo longo e um curto, finalmente, classificamos indivíduos portadores do alelo extra longo (>16 repetições) em XL/L; quando acompanhado por um alelo longo, ou XL/S; quando acompanhados por um alelo curto. Os grupos genotípicos foram caracterizados em função de frequência genotípica e o locus foi avaliado em função da aderência ao equilíbrio de Hardy-Weinberg e homogeneidade entre as populações de diferentes origens. Após a exclusão dos genótipos menos frequentes (XL/L e XL/S).

Testes de associação foram realizados utilizando regressões lineares para cada subescala MAQ e também para o MAQ Total Score, uma variável criada no presente estudo para representar ambas as dimensões cognitiva e afetiva da AM. Os modelos lineares incluíram diferentes modelos genéticos de acordo com o sexo (dominância, recessividade, codominância e heterose) e covariáveis, como sexo, cidade de origem, inteligência, transcodificação e desempenho em matemática e em ortografia. Os resultados obtidos indicam que indivíduos heterozigotos para o locus 5-HTTLPR tendem a apresentar pior autopercepção sobre suas habilidades matemáticas (MAQ-A). Indivíduos com genótipos L/S e S/S tendem a apresentar maior ansiedade matemática (MAQ-D), quando comparados a indivíduos L/L.

Além disso, heterozigotos para esse locus também apresentam em média maior MAQ Total Score. A associação da presença do alelo S com a Ansiedade Matemática, descrita aqui pela primeira vez, tem duas implicações principais: 1) reforça a evidência de um componente biológico na Ansiedade Matemática; 2) níveis mais elevados ou intermediários de serotonina nas sinapses estão associados à Ansiedade Matemática. Resultados similares foram descritos para outros fenótipos relacionados a ansiedade e a baixa resiliência, fatores que podem estar envolvidos na resposta ao estímulo matemático (fator estressor).

Ver artigo em Anexo I

4 Capítulo 2 - Functional polymorphisms in *MAOA* and *MAOB* genes affect children susceptibility to math anxiety, with sex differences

Neste capítulo, apresentamos um estudo de associação, no qual investigamos a contribuição de dois polimorfismos funcionais em dois genes do sistema monoaminérgico, conhecidos por modular o metabolismo das catecolaminas: *MAOA*-LPR VNTR localizado no promotor do gene *MAOA* e rs1799836, um polimorfismo de nucleotídeo único no 13° íntron do gene *MAOB*. Em ambos os loci, a substituição alélica promove um efeito funcional de redução de síntese e atividade das enzimas MAO-A e MAO-B, promovendo alterações na disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica. Neste estudo, 577 crianças com idade entre 8 e 12 anos foram avaliadas quanto à inteligência, desempenho aritmético e de escrita, capacidade de transcodificação verbal-arábica e Ansiedade Matemática através do questionário MAQ. Amostras biológicas de cada criança foram coletadas para a obtenção de DNA genômico. A genotipagem para o locus *MAOA*-LPR foi feita através de PCR seguida por análise de fragmento em sequenciador, com confirmação em gel de poliacrilamida, quando necessário. A genotipagem para o locus *MAOB* rs1799836 foi feita através da técnica high resolution melting, sendo a calibragem da técnica feita a partir do sequenciamento (Sanger) de amostras para obtenção de controles positivos de cada genótipo. As amostras foram subdivididas em grupos genotípicos para cada locus. Alelos raros foram excluídos para o locus *MAOA*-LPR para a realização dos testes de associação.

Testes de associação foram realizados considerando os genótipos em cada locus e as pontuações em cada subescala de Ansiedade Matemática, avaliadas por meio do MAQ. Os testes de associação foram realizados separadamente para meninos e meninas, permitindo que diferentes modelos genotípicos fossem testados para cada sexo. A existência de interações entre sexo e genótipo também foi interrogada. Como resultado, os dois loci mostraram efeito sobre a Ansiedade Matemática, sendo este efeito dependente de genótipo, de sexo e restrito ao sexo feminino no locus *MAOA*-LPR. A heterozigose de *MAOA*-LPR em meninas mostrou um efeito protetor para autopercepção negativa sobre suas próprias habilidades matemáticas (MAQ A). Um efeito protetor semelhante foi encontrado para o locus do *MAOB* rs1799836, mas apenas para meninos portadores de G, os quais apresentaram os níveis mais baixos de Ansiedade Matemática afetiva, como infelicidade (MAQ-C) e preocupações (MAQ-D)

relacionadas à presença de dificuldades na matemática. Ao considerar os domínios cognitivo e afetivo da Ansiedade Matemática em uma pontuação única (MAQ Total Score), os meninos portadores do alelo G em rs1799836 apresentaram os níveis mais baixos de Ansiedade Matemática, enquanto as meninas G/G apresentaram os níveis mais altos de AM em comparação às meninas A/A e A/G e meninos de qualquer genótipo. Este é o primeiro estudo a mostrar a contribuição de polimorfismos funcionais nos genes *MAOA* e *MAOB* para a Ansiedade Matemática e a prever um efeito protetor dependente de sexo nesses loci para a Ansiedade Matemática.

Ver artigo em Anexo II

5 Discussão Geral

A Ansiedade Matemática é um subtipo específico de ansiedade, considerada por alguns autores como uma fobia, que causa desconforto, sintomas de ansiedade ou medo e pode ainda causar impactos consideráveis ao processo de aprendizagem, e ao desempenho do indivíduo na Matemática. Indivíduos com altos níveis de AM tendem a evitar situações do cotidiano e carreiras que envolvam a Matemática. Em nossa sociedade, atualmente, poucas profissões ou atividades não dependem de habilidades numéricas, dessa forma, a Ansiedade Matemática além de trazer prejuízos individuais, pode promover também problemas sociais e econômicos para um país. A alta frequência de AM no mundo, é ainda um fator agravante, principalmente considerando que ela pode ser persistente e que o fenômeno de transferência de ansiedade é algo importante para a propagação da AM, principalmente no contato entre pais e filhos ou alunos e professores. Dessa forma, compreender os fatores envolvidos no surgimento e no estabelecimento da AM é um passo indispensável para que sejam propostas intervenções que visem a diminuir os sintomas da AM, reduzir o impacto da AM sobre a vida do indivíduo e impedir, que crianças, ao possuírem predisposição, não desenvolvam um quadro de Ansiedade Matemática.

Dentre os fatores que conferem predisposição à Ansiedade Matemática, podemos citar: fatores de personalidade, resiliência, estratégias de *coping*, motivação e ainda fatores cognitivos associados ao aprendizado da matemática ou ainda fatores de predisposição para transtornos de ansiedade e fobias específicas (Douglas & LeFevre, 2018; Marušić & Matić, 2017). Nesse contexto, estudos que visem a identificar fatores de predisposição genética a esses fenótipos intermediários associados à AM, podem auxiliar na elucidação dos mecanismos envolvidos no surgimento e no estabelecimento da AM.

O sistema monoaminérgico é um sistema que engloba o metabolismo das catecolaminas e da serotonina, dentre outras aminas biogênicas. Essas moléculas são conhecidas por suas ações como neurotransmissores e neuromoduladores no sistema nervoso central, ao atuar em processos como cognição, controle das emoções e modulação do comportamento (Libersat & Pflueger, 2004). Genes do sistema monoaminérgico têm sido implicados em diversos fenótipos descritos que conferem predisposição à AM, como: maior neuroticismo como um dos componentes da personalidade, baixa resiliência, escolha de mecanismos de coping ativos

vs passivo, baixa motivação e reação alterada diante de estímulos estressores, por exemplo (K. P. Lesch, 2003; Limson et al., 1991).

Nesse contexto, a presente tese teve como objetivo investigar a contribuição dos polimorfismos 5-HTTLPR, MAOA-LPR e rs1799836 para a Ansiedade Matemática, em uma amostra de crianças em idade escolar. O polimorfismo 5-HTTLPR é uma VNTR no promotor do gene *SLC6A4*. Alelos longos (L) estão associados à maior taxa de transcrição, enquanto alelos curtos (S) estão associados à menor taxa de transcrição e, portanto, menos transportadores de serotonina na membrana e menor recaptação de serotonina nas sinapses (Avula et al., 2011). O excesso de serotonina nas sinapses tem sido associado à maior reatividade da amígdala, e indivíduos portadores do alelo S, mostraram maior ativação da amígdala direita em resposta a imagens que causam medo (Hariri & Holmes, 2006). Além disso, portadores do alelo curto, mostraram mais traços de neuroticismo na personalidade e maior sensibilidade a estímulos afetivos (Beevers, Ellis, Wells, & McGeary, 2010; Sen et al., 2004). De forma similar, no presente trabalho, indivíduos portadores do alelo S apresentaram níveis mais altos de AM. Entretanto, curiosamente, a média das MAQs de indivíduos heterozigotos é ainda mais alta do que a média de homozigotos para o alelo S. Este resultado mostra que níveis intermediários de serotonina nas sinapses, conferem maior susceptibilidade ao desenvolvimento da AM em crianças. As possíveis razões para esse resultado nunca ter sido reportado antes são: 1) a maioria dos estudos de associação não testam modelos genéticos diferentes, como a heterose, mas apenas o modelo de codominância ou, em alguns casos, o aditivo; 2) além disso, a presença do polimorfismo rs25531 (A→G) pode alterar o efeito funcional do alelo L nesses indivíduos. Segundo a literatura, o haplótipo LG teria um efeito semelhante ao alelo S, entretanto, poucos estudos avaliaram os efeitos desse haplótipo. Dessa forma, efeitos adicionais desse segundo locus poderiam estar conferindo ao genótipo L/S um efeito funcional ainda mais significativo do que a presença de dois alelos curtos em homozigose; 3) outro ponto importante seria que níveis intermediários de serotonina na fenda podem realmente ser desfavoráveis no contexto da Ansiedade Matemática. Um estudo recente, investigando o impacto do polimorfismo Val158Met no gene da COMT sobre os níveis de AM, demonstrou que a heterozigose é desvantajosa em meninos, mas vantajosa em meninas. Demonstrando que níveis intermediários de catecolaminas nas sinapses também podem ter um efeito pior do que a homozigose do alelo considerado de risco nesse locus (Met/Met). 4) Por fim, a interação com outros loci no genoma podem atuar em conjunto

contribuindo para o fenótipo e modificando a tendência esperada para esse locus, já que vimos ao longo da presente tese que vários genes são responsáveis pelo metabolismo e modulação de monoaminas no cérebro. Estes resultados foram apresentados no capítulo 1 da presente tese.

No segundo capítulo desta tese, apresentamos os resultados da investigação sobre a contribuição dos polimorfismos MAOA-LPR e rs1799836, nos genes *MAOA* e *MAOB*, respectivamente, para a AM. Os dois loci apresentaram efeito sobre esse fenótipo, sendo este efeito diferente de acordo com o genótipo e o sexo da criança. Além disso, a contribuição do locus MAOA-LPR foi restrita ao sexo feminino, enquanto a contribuição do locus rs1799836 foi mais pronunciada no sexo masculino. Este resultado é interessante, pois efeitos similares já foram observados em estudos anteriores. Alelos que codificam alta atividade para a enzima MAO-A (4R e 3.5R), foram associados depressão maior apenas em mulheres (Schulze et al., 2000) e a distúrbios do sono e suicídios apenas em homens (Du, Bakish, Ravindran, & Hrdina, 2004; Du et al., 2002), por exemplo, demonstrando que esse locus parece sofrer um forte efeito de sexo. Outra evidência de efeito funcional dependente de sexo são os estudos de Philibert e colaboradores (2008 e 2011), em que os autores observaram maior efeito de fatores ambientais como álcool, tabaco e maus tratos na infância sobre a metilação do promotor do gene *MAOA*. Outro resultado apresentado no capítulo 2 foi o efeito protetor do genótipo heterozigo em meninas (Philibert, Gunter, Beach, Brody, & Madan, 2008; Philibert et al., 2011). Indivíduos do sexo feminino, sabidamente apresentam níveis mais altos de Ansiedade Matemática, entretanto, a média de AM das heterozigotas não foi diferente da média de AM dos indivíduos do sexo masculino no presente trabalho. O locus MAOA-LPR se localiza no cromossoma X em um locus que sofre inativação completa e aleatória. Portanto, homens são hemizigotos e mulheres, quando heterozigotas, podem expressar diferentes alelos em diferentes grupos celulares. Devido a isso, mulheres heretozigotas para o locus MAOA-LPR expressam tanto enzimas de alta atividade quanto enzimas de baixa atividade. Esse fato pode conferir alguma vantagem em relação a predisposição para a AM. Um efeito protetor semelhante foi encontrado para o locus do *MAOB* rs1799836, mas apenas para meninos portadores do alelo G, os quais apresentaram os níveis mais baixos de Ansiedade Matemática afetiva, como infelicidade (MAQ-C) e preocupações (MAQ-D) relacionadas a dificuldades matemáticas. Além disso, meninas G/G apresentaram os níveis mais altos de AM. Portanto, alelos que codificam enzimas de baixa atividade são mais vantajosos para indivíduos do sexo

masculino, entretanto, em mulheres, ter alelos de baixa atividade parece ser desfavorável, estando associada a maior predisposição de desenvolver AM.

MAO-A e MAO-B são duas enzimas responsáveis pela degradação de monoaminas. MAO-A é essencial para a degradação de serotonina e noradrenalina, e MAO-B é responsável pela degradação de uma monoamina neuromoduladora chamada PEA (phenethylamine), que atua como um estimulante do sistema nervoso central, estimulando, inclusive, a liberação de neurotransmissores como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina. Ambas as enzimas degradam dopamina. A função de degradação é essencial para a modulação da concentração de monoaminas nas sinapses e portanto, da ativação pós sináptica (Kalgutkar, Dalvie, Castagnoli, & Taylor, 2001). Nesse contexto, os resultados encontrados na presente tese, indicam que alelos de baixa atividade de MAO-B, ou seja, maior concentração de PEA, dopamina dentre outros, estão associados a menores níveis de AM, em homens, mas não em mulheres. Nas mulheres, a expressão de enzimas com alta e baixa atividade, está associada a menores níveis de AM. Mais estudos investigando o efeito funcional da heterozigose no cromossomo X são necessários para melhor compreendermos os mecanismos envolvidos na vantagem da presença dos dois alelos. Provavelmente, a presença dos dois alelos permite maior variabilidade fenotípica e, portanto, maior adaptabilidade.

6 Considerações Finais

Este é o primeiro estudo a mostrar a contribuição de polimorfismos funcionais nos genes *5HTT*, *MAOA* e *MAOB* para a Ansiedade Matemática e a prever um efeito protetor dependente de sexo, nos dois últimos loci, para a Ansiedade Matemática. Além disso, este é o segundo estudo de associação genética para a Ansiedade Matemática. O presente trabalho reforça os estudos que propõem a presença de um componente genético para a Ansiedade Matemática. Ao longo de 10 anos, o nosso grupo vem investigando as bases genéticas da dificuldade da matemática, seus endofenótipos e agora agrega estudos sobre a genética da Ansiedade Matemática. Os resultados da presente tese agregam informação a um estudo anterior do grupo que teve o objetivo de investigar a contribuição de um polimorfismo no gene da *COMT* para a Ansiedade Matemática.

Como perspectivas, nosso grupo está investigando a contribuição de outros polimorfismos em genes do sistema dopaminérgico para fenótipos relacionados à cognição matemática e a AM. Além disso, seria interessante avaliar outros loci nos genes aqui reportados, interrogando se a presença de diferentes alelos modifica a média predita para o grupo genotípico avaliado. Nesse contexto seria interessante avaliar o locus rs25531. Estudos visando avaliar o nível de metilação dos promotores, também agregariam informação ao presente estudo, visto que esses genes têm sido relacionados a modificações epigenéticas, com efeito funcional sexo-dependente e, portanto, esses fatores podem ser confundidores no presente estudo.

7 Referências Bibliográficas

- Albert, P. R. (2011). What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(6), 363.
- Alloway, T. P., Gathercole, S. E., Willis, C., & Adams, A.-M. (2004). A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *J Exp Child Psychol*, 87(2), 85-106.
- Alloway, T. P., & Passolunghi, M. C. (2011). The relationship between working memory, IQ, and mathematical skills in children. *Learning and Individual Differences*, 21(1), 133-137.
- Almeida, M. P. d. (2015). *Influência de polimorfismos da catecol-O-metiltransferase no desempenho da memória de trabalho de crianças saudáveis*. (Master in Science), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil. (215)
- Artemenko, C., Daroczy, G., & Nuerk, H. C. (2015). Neural correlates of math anxiety - an overview and implications. *Front Psychol*, 6, 1333. doi:10.3389/fpsyg.2015.01333
- Ashcraft, M. H., & Kirk, E. P. (2001). The relationships among working memory, math anxiety, and performance. *Journal of experimental psychology: General*, 130(2), 224.
- Ashcraft, M. H., & Moore, A. M. (2009). Mathematics anxiety and the affective drop in performance. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 27(3), 197-205.
- Askew, M., Hodgen, J., Hossain, S., & Bretscher, N. (2010). *Values and variables: Mathematics education in high-performing countries*: Nuffield Foundation London.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Avula, R., Rand, A., Black, J. L., & O'Kane, D. J. (2011). Simultaneous genotyping of multiple polymorphisms in human serotonin transporter gene and detection of novel allelic variants. *Transl Psychiatry*, 1, e32. doi:10.1038/tp.2011.34
- Bachot, J., Gevers, W., Fias, W., & Roeyers, H. (2005). Number sense in children with visuospatial disabilities: Orientation of the mental number line. *Psychology science*, 47(1), 172.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baron-Cohen, S., Murphy, L., Chakrabarti, B., Craig, I., Mallya, U., Lakatosova, S., . . . Warrior, V. (2014). A genome wide association study of mathematical ability reveals an association at chromosome 3q29, a locus associated with autism and learning difficulties: a preliminary study. *PLoS One*, 9(5), e96374. doi:10.1371/journal.pone.0096374

- Beevers, C. G., Ellis, A. J., Wells, T. T., & McGeary, J. E. (2010). Serotonin transporter gene promoter region polymorphism and selective processing of emotional images. *Biological Psychology*, *83*(3), 260-265.
- Beilock, S. L., Gunderson, E. A., Ramirez, G., & Levine, S. C. (2010). Female teachers' math anxiety affects girls' math achievement. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(5), 1860-1863.
- Bieg, M., Goetz, T., Wolter, I., & Hall, N. C. (2015). Gender stereotype endorsement differentially predicts girls' and boys' trait-state discrepancy in math anxiety. *Front Psychol*, *6*, 1404.
- Bloom, F. E. (2010). The catecholamine neuron: Historical and future perspectives. *Prog Neurobiol*, *90*(2), 75-81. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.10.014
- Bobb, A. J., Addington, A. M., Sidransky, E., Gornick, M. C., Lerch, J. P., Greenstein, D. K., . . . Wavrant-De Vrièze, F. (2005). Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *134*(1), 67-72.
- Brady, P., & Bowd, A. (2005). Mathematics anxiety, prior experience and confidence to teach mathematics among pre-service education students. *Teachers and teaching*, *11*(1), 37-46.
- Carey, E., Devine, A., Hill, F., & Szűcs, D. (2017). Differentiating anxiety forms and their role in academic performance from primary to secondary school. *PLoS One*, *12*(3), e0174418.
- Carey, E., Hill, F., Devine, A., & Szucs, D. (2015). The Chicken or the Egg? The Direction of the Relationship Between Mathematics Anxiety and Mathematics Performance. *Front Psychol*, *6*, 1987. doi:10.3389/fpsyg.2015.01987
- Carvalho, M. R. S., Vianna, G., Oliveira, L. d. F. S., Costa, A. J., Pinheiro-Chagas, P., Sturzenecker, R., . . . Haase, V. G. (2014). Are 22q11. 2 distal deletions associated with math difficulties? *American Journal of Medical Genetics Part A*, *164*(9), 2256-2262.
- Casad, B. J., Hale, P., & Wachs, F. L. (2015). Parent-child math anxiety and math-gender stereotypes predict adolescents' math education outcomes. *Front Psychol*, *6*, 1597. doi:10.3389/fpsyg.2015.01597
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Braithwaite, A. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389.
- Caviola, S., Mammarella, I. C., Cornoldi, C., & Lucangeli, D. (2012). The involvement of working memory in children's exact and approximate mental addition. *J Exp Child Psychol*, *112*(2), 141-160.

- Chen, H., Gu, X.-h., Zhou, Y., Ge, Z., Wang, B., Siok, W. T., . . . Sun, Y. (2017). A Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Variants Associated with Mathematics Ability. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/srep40365
- Chinn, S. (2009). Mathematics anxiety in secondary students in England. *Dyslexia*, 15(1), 61-68.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*, 69(12), e113-e125.
- Costa Jr, P. T., & McCrae, R. R. (2008). The Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R).
- Davis, O. S., Band, G., Pirinen, M., Haworth, C. M., Meaburn, E. L., Kovas, Y., . . . Spencer, C. C. (2014). The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component. *Nat Commun*, 5, 4204. doi:10.1038/ncomms5204
- De Smedt, B., Swillen, A., Verschaffel, L., & Ghesquiere, P. (2009). Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Dev Disabil Res Rev*, 15(1), 4-10. doi:10.1002/ddrr.44
- Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition*, 44(1-2), 1-42.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (1997). Cerebral pathways for calculation: double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic. *Cortex*, 33(2), 219-250.
- Devine, A., Soltesz, F., Nobes, A., Goswami, U., & Szucs, D. (2013). Gender differences in developmental dyscalculia depend on diagnostic criteria. *Learn Instr*, 27, 31-39. doi:10.1016/j.learninstruc.2013.02.004
- Dew, K. H., Galassi, J. P., & Galassi, M. D. (1984). Math anxiety: Relation with situational test anxiety, performance, physiological arousal, and math avoidance behavior. *Journal of counseling Psychology*, 31(4), 580.
- Docherty, S. J., Davis, O. S., Kovas, Y., Meaburn, E. L., Dale, P. S., Petrill, S. A., . . . Plomin, R. (2010). A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability. *Genes Brain Behav*, 9(2), 234-247. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00553.x
- Douglas, H. P., & LeFevre, J.-A. (2018). Exploring the influence of basic cognitive skills on the relation between math performance and math anxiety.
- Dowker, A., Bennett, K., & Smith, L. (2012). Attitudes to mathematics in primary school children. *Child Development Research*, 2012.
- Dowker, A., Sarkar, A., & Looi, C. Y. (2016). Mathematics Anxiety: What Have We Learned in 60 Years? *Front Psychol*, 7, 508. doi:10.3389/fpsyg.2016.00508

- Du, L., Bakish, D., Ravindran, A., & Hrdina, P. D. (2004). MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males. *Neuroreport*, *15*(13), 2097-2101.
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Sotonyi, P., Bakish, D., & Hrdina, P. D. (2002). High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport*, *13*(9), 1195-1198.
- Ehli, E. A., Hu, Y., Lengyel-Nelson, T., Hudziak, J. J., & Davies, G. E. (2012). Identification and functional characterization of three novel alleles for the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Mol Psychiatry*, *17*(2), 185-192. doi:10.1038/mp.2010.130
- Faust, M. W. (1994). Analysis of physiological reactivity in mathematics anxiety.
- Foley, A. E., Herts, J. B., Borgonovi, F., Guerriero, S., Levine, S. C., & Beilock, S. L. (2017). The math anxiety-performance link: A global phenomenon. *Current directions in psychological science*, *26*(1), 52-58.
- Fowler, T., Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B., Ross, K., Wilkinson, L. S., . . . Thapar, A. (2009). Psychopathy trait scores in adolescents with childhood ADHD: the contribution of genotypes affecting MAOA, 5HTT and COMT activity. *Psychiatr Genet*, *19*(6), 312-319.
- Geary, D. C. (2011). Consequences, characteristics, and causes of mathematical learning disabilities and persistent low achievement in mathematics. *J Dev Behav Pediatr*, *32*(3), 250-263. doi:10.1097/DBP.0b013e318209edef
- Goetz, T., Bieg, M., Ludtke, O., Pekrun, R., & Hall, N. C. (2013). Do girls really experience more anxiety in mathematics? *Psychol Sci*, *24*(10), 2079-2087. doi:10.1177/0956797613486989
- Haase, V. G., Júlio-Costa, A., Pinheiro-Chagas, P., Oliveira, L. d. F. S., Micheli, L. R., & Wood, G. (2012). Math Self-Assessment, but Not Negative Feelings, Predicts Mathematics Performance of Elementary School Children. *Child Development Research*, *2012*, 1-10. doi:10.1155/2012/982672
- Haraksingh, R. R., & Snyder, M. P. (2013). Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *Journal of molecular biology*, *425*(21), 3970-3977.
- Harari, R. R., Vukovic, R. K., & Bailey, S. P. (2013). Mathematics anxiety in young children: An exploratory study. *The Journal of experimental education*, *81*(4), 538-555.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*, *10*(4), 182-191. doi:10.1016/j.tics.2006.02.011
- Haworth, C. M., Kovas, Y., Harlaar, N., Hayiou-Thomas, M. E., Petrill, S. A., Dale, P. S., & Plomin, R. (2009). Generalist genes and learning disabilities: a multivariate genetic analysis of low performance in reading, mathematics, language and general cognitive

- ability in a sample of 8000 12-year-old twins. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(10), 1318-1325. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02114.x
- Hecht, S. A., Torgesen, J. K., Wagner, R. K., & Rashotte, C. A. (2001). The relations between phonological processing abilities and emerging individual differences in mathematical computation skills: A longitudinal study from second to fifth grades. *J Exp Child Psychol*, 79(2), 192-227.
- Hembree, R. (1990). The nature, effects, and relief of mathematics anxiety. *Journal for research in mathematics education*, 33-46.
- Hoffman, B. (2010). "I think I can, but I'm afraid to try": The role of self-efficacy beliefs and mathematics anxiety in mathematics problem-solving efficiency. *Learning and Individual Differences*, 20(3), 276-283.
- Holmes, J., Adams, J. W., & Hamilton, C. J. (2008). The relationship between visuospatial sketchpad capacity and children's mathematical skills. *European Journal of Cognitive Psychology*, 20(2), 272-289.
- Homberg, J. R., & Lesch, K.-P. (2011). Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry*, 69(6), 513-519.
- Hopko, D. R., Mahadevan, R., Bare, R. L., & Hunt, M. K. (2003). The abbreviated math anxiety scale (AMAS) construction, validity, and reliability. *Assessment*, 10(2), 178-182.
- Jackson, C., & Leffingwell, R. (1999). The Role of Instructors in Creating Math Anxiety in Students from Kindergarten through.
- Jakobsson, N., Levin, M., & Kotsadam, A. (2013). Gender and Overconfidence: Effects of Context, Gendered Stereotypes, and Peer Group. *Advances in Applied Sociology*, 03(02), 137-141. doi:10.4236/aasoci.2013.32018
- Jamieson, J. P., Peters, B. J., Greenwood, E. J., & Altose, A. J. (2016). Reappraising stress arousal improves performance and reduces evaluation anxiety in classroom exam situations. *Social Psychological and Personality Science*, 7(6), 579-587.
- Jazdzewski, K. (2012). Attitudes about Mathematics: Compare and Contrast Boys and Girls from High and Low Socio-economic Status.
- Johns, M., Inzlicht, M., & Schmader, T. (2008). Stereotype threat and executive resource depletion: Examining the influence of emotion regulation. *Journal of experimental psychology: General*, 137(4), 691.
- Johns, M., Schmader, T., & Martens, A. (2005). Knowing is half the battle: Teaching stereotype threat as a means of improving women's math performance. *Psychol Sci*, 16(3), 175-179.

- Johnston-Wilder, S., Brindley, J., & Dent, P. (2014). A survey of Mathematics Anxiety and Mathematical Resilience among existing apprentices. *London: The Gatsby Foundation.*
- Jordan, N. C., & Levine, S. C. (2009). Socioeconomic variation, number competence, and mathematics learning difficulties in young children. *Dev Disabil Res Rev, 15*(1), 60-68. doi:10.1002/ddrr.46
- Jorge, C. d. C. A. (2016). *Contribuição das microdeleções e microduplicações subteloméricas para o fenótipo dificuldade de aprendizagem na matemática.* (Master in Science), Universidade Federal Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil. (238)
- Júlio-Costa, A., Antunes, A. M., de Almeida Prado, A. C., Carvalho, M. R. S., & Haase, V. G. (2014). Association between Val158Met COMT polymorphism and working memory tasks in children and adolescents: a systematic review. *Neurotransmitter, 2.*
- Julio-Costa, A., Antunes, A. M., Lopes-Silva, J. B., Moreira, B. C., Vianna, G. S., Wood, G., . . . Haase, V. G. (2013). Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Front Psychol, 4*, 531. doi:10.3389/fpsyg.2013.00531
- Julio-Costa, A., Martins, A. A. S., Wood, G., de Almeida, M. P., de Miranda, M., Haase, V. G., & Carvalho, M. R. S. (2019). Heterosis in COMT Val158Met Polymorphism Contributes to Sex-Differences in Children's Math Anxiety. *Front Psychol, 10*, 1013. doi:10.3389/fpsyg.2019.01013
- Kalgutkar, A. S., Dalvie, D. K., Castagnoli, N., & Taylor, T. J. (2001). Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chemical research in toxicology, 14*(9), 1139-1162.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Biochemistry, D. o., Jessell, M. B. T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4): McGraw-hill New York.
- Kanzafarova, R. F., Kazantseva, A. V., & Khusnutdinova, E. K. (2015). Genetic and environmental aspects of mathematical disabilities. *Russian Journal of Genetics, 51*(3), 223-230. doi:10.1134/s1022795415010032
- Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell, K., Hawi, Z., . . . Gill, M. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry, 7*(8), 908.
- Kessels, R. P., van Den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment, 15*(4), 426-434.
- Kohn, J., Richtmann, V., Rauscher, L., Kucian, K., Käser, T., Grond, U., . . . von Aster, M. (2013). das mathematikangstinterview (MAI): erste psychometrische gütekriterien. *Lernen und Lernstörungen.*

- Kyttälä, M., & Lehto, J. E. (2008). Some factors underlying mathematical performance: The role of visuospatial working memory and non-verbal intelligence. *European Journal of Psychology of Education, 23*(1), 77.
- Lee, J. (2009). Universals and specifics of math self-concept, math self-efficacy, and math anxiety across 41 PISA 2003 participating countries. *Learning and Individual Differences, 19*(3), 355-365.
- Lee, J. J., Wedow, R., Okbay, A., Kong, E., Maghzian, O., Zacher, M., . . . Linnér, R. K. (2018). Gene discovery and polygenic prediction from a 1.1-million-person GWAS of educational attainment. *Nat Genet, 50*(8), 1112.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science, 274*(5292), 1527-1531.
- Lesch, K. P. (2003). Neuroticism and serotonin: a developmental genetic perspective *Behavioral genetics in the postgenomic era.* (pp. 389-423): American Psychological Association.
- Lewis, C. M., & Knight, J. (2012). Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harb Protoc, 2012*(3), 297-306. doi:10.1101/pdb.top068163
- Libersat, F., & Pflueger, H.-J. (2004). Monoamines and the orchestration of behavior. *Bioscience, 54*(1), 17-25.
- Limson, R., Goldman, D., Roy, A., Lamparski, D., Ravitz, B., Adinoff, B., & Linnoila, M. (1991). Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls. *Archives of general psychiatry, 48*(5), 437-441.
- Loonen, A., & Ivanova, S. (2016). Circuits regulating pleasure and happiness in major depression. *Medical hypotheses, 87*, 14-21.
- Lubienski, S. T. (2002). A closer look at Black-White mathematics gaps: Intersections of race and SES in NAEP achievement and instructional practices data. *Journal of Negro Education, 269-287.*
- Ludwig, K. U., Samann, P., Alexander, M., Becker, J., Bruder, J., Moll, K., . . . Czamara, D. (2013). A common variant in myosin-18B contributes to mathematical abilities in children with dyslexia and intraparietal sulcus variability in adults. *Transl Psychiatry, 3*, e229. doi:10.1038/tp.2012.148
- Luttenberger, S., Paechter, M., & Ertl, B. (2019). Self-concept and support experienced in school as key variables for the motivation of women enrolled in STEM subjects with a low and moderate proportion of females. *Front Psychol, 10.*
- Luttenberger, S., Wimmer, S., & Paechter, M. (2018). Spotlight on math anxiety. *Psychol Res Behav Manag, 11*, 311-322. doi:10.2147/PRBM.S141421

- Lyons, I. M., & Beilock, S. L. (2012). Mathematics anxiety: separating the math from the anxiety. *Cereb Cortex*, 22(9), 2102-2110. doi:10.1093/cercor/bhr289
- Malanchini, M., Rimfeld, K., Shakeshaft, N. G., Rodic, M., Schofield, K., Selzam, S., . . . Kovas, Y. (2017). The genetic and environmental aetiology of spatial, mathematics and general anxiety. *Sci Rep*, 7, 42218. doi:10.1038/srep42218
- Maloney, E. A., Ramirez, G., Gunderson, E. A., Levine, S. C., & Beilock, S. L. (2015). Intergenerational Effects of Parents' Math Anxiety on Children's Math Achievement and Anxiety. *Psychol Sci*, 26(9), 1480-1488. doi:10.1177/0956797615592630
- Marino, C., Mascheretti, S., Riva, V., Cattaneo, F., Rigoletto, C., Rusconi, M., . . . Molteni, M. (2011). Pleiotropic effects of DCDC2 and DYX1C1 genes on language and mathematics traits in nuclear families of developmental dyslexia. *Behav Genet*, 41(1), 67-76. doi:10.1007/s10519-010-9412-7
- Martins, A. (2014). *Frequências alélicas na repetição CGG do Gene FMR1 em indivíduos com desenvolvimento típico e com dificuldade de aprendizado da matemática*. (Master in Science), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil. (206)
- Martins, A. (2018). *Contribuição de mutações expansivas no gene FMR1 e de polimorfismos nos genes COMT e DAT1 para Memória de Trabalho, Dificuldade de aprendizagem da Matemática e ansiedade matemática*. (PhD), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil.
- Marušić, I., & Matić, J. (2017). The role of personality, self-concept and defensive motivation in predicting maths anxiety. *Stress and Anxiety: Coping and Resilience*, 95-103.
- Mattarella-Micke, A., Mateo, J., Kozak, M. N., Foster, K., & Beilock, S. L. (2011). Choke or thrive? The relation between salivary cortisol and math performance depends on individual differences in working memory and math-anxiety. *Emotion*, 11(4), 1000.
- Mazzocco, M. M. (2006). The cognitive phenotype of Turner syndrome: Specific learning disabilities. *Int Congr Ser*, 1298, 83-92. doi:10.1016/j.ics.2006.06.016
- Mazzocco, M. M., Feigenson, L., & Halberda, J. (2011). Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia). *Child Dev*, 82(4), 1224-1237. doi:10.1111/j.1467-8624.2011.01608.x
- McKenna, J. S., & Nickols, S. Y. (1988). Planning for retirement security: What helps or hinders women in the middle years? *Home Economics Research Journal*, 17(2), 153-164.
- Meece, J. L., Wigfield, A., & Eccles, J. S. (1990). Predictors of math anxiety and its influence on young adolescents' course enrollment intentions and performance in mathematics. *J Educ Psychol*, 82(1), 60.

- Mendelsohn, D., Riedel, W. J., & Sambeth, A. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, *33*(6), 926-952. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.03.006
- Meneses, A., & Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*, *23*(5-6), 543-553. doi:10.1515/revneuro-2012-0060
- Miranda, M. (2011). *As bases genéticas da dificuldade de aprendizado da Matemática*. (Master in Science), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil. (144)
- Morgese, M. G., & Trabace, L. (2019). Monoaminergic System Modulation in Depression and Alzheimer's Disease: A New Standpoint? *Front Pharmacol*, *10*, 483.
- Moura, R., Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Lonnemann, J., Krinzinger, H., Willmes, K., & Haase, V. G. (2013). Transcoding abilities in typical and atypical mathematics achievers: the role of working memory and procedural and lexical competencies. *J Exp Child Psychol*, *116*(3), 707-727. doi:10.1016/j.jecp.2013.07.008
- Murphy, G. M., Hollander, S. B., Rodrigues, H. E., Kremer, C., & Schatzberg, A. F. (2004). Effects of the Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism on Mirtazapine and Paroxetine Efficacy and Adverse Events in Geriatric Major Depression. *Archives of general psychiatry*, *61*(11), 1163-1169.
- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, *5*(1), 32.
- O'Hearn, K., & Luna, B. (2009). Mathematical skills in Williams syndrome: Insight into the importance of underlying representations. *Dev Disabil Res Rev*, *15*(1), 11-20.
- O'Leary, K., Fitzpatrick, C. L., & Hallett, D. (2017). Math Anxiety Is Related to Some, but Not All, Experiences with Math. *Front Psychol*, *8*, 2067. doi:10.3389/fpsyg.2017.02067
- Pajares, F., & Graham, L. (1999). Self-efficacy, motivation constructs, and mathematics performance of entering middle school students. *Contemporary Educational Psychology*, *24*(2), 124-139.
- Park, D., Ramirez, G., & Beilock, S. L. (2014). The role of expressive writing in math anxiety. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *20*(2), 103.
- Parsons, S., & Bynner, J. (1997). Numeracy and employment. *Education+ Training*, *39*(2), 43-51.
- Pettigrew, K. A., Fajutrao Valles, S. F., Moll, K., Northstone, K., Ring, S., Pennell, C., . . . Paracchini, S. (2015). Lack of replication for the myosin-18B association with mathematical ability in independent cohorts. *Genes Brain Behav*, *14*(4), 369-376. doi:10.1111/gbb.12213

- Philibert, R. A., Gunter, T. D., Beach, S. R., Brody, G. H., & Madan, A. (2008). MAOA methylation is associated with nicotine and alcohol dependence in women. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *147*(5), 565-570.
- Philibert, R. A., Wernett, P., Plume, J., Packer, H., Brody, G. H., & Beach, S. R. (2011). Gene environment interactions with a novel variable Monoamine Oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder. *Biological Psychology*, *87*(3), 366-371.
- Pinheiro-Chagas, P., Wood, G., Knops, A., Krinzinger, H., Lonnemann, J., Starling-Alves, I., . . . Haase, V. G. (2014). In how many ways is the approximate number system associated with exact calculation? *PLoS One*, *9*(11), e111155. doi:10.1371/journal.pone.0111155
- Plake, B. S., & Parker, C. S. (1982). The development and validation of a revised version of the Mathematics Anxiety Rating Scale. *Educational and Psychological Measurement*, *42*(2), 551-557.
- Pletzer, B., Kronbichler, M., Nuerk, H.-C., & Kerschbaum, H. H. (2015). Mathematics anxiety reduces default mode network deactivation in response to numerical tasks. *Front Hum Neurosci*, *9*, 202.
- Plomin, R., Kovas, Y., & Haworth, C. M. (2007). Generalist Genes: Genetic Links Between Brain, Mind, and Education. *Mind Brain Educ*, *1*(1), 11-19. doi:10.1111/j.1751-228X.2007.00002.x
- Puig, M., Rose, J., Schmidt, R., & Freund, N. (2014). Dopamine modulation of learning and memory in the prefrontal cortex: insights from studies in primates, rodents, and birds. *Frontiers in neural circuits*, *8*, 93.
- Radišić, J., Videnović, M., & Baucal, A. (2015). Math anxiety—contributing school and individual level factors. *European Journal of Psychology of Education*, *30*(1), 1-20.
- Ramirez, G., & Beilock, S. L. (2011). Writing about testing worries boosts exam performance in the classroom. *Science*, *331*(6014), 211-213.
- Ramirez, G., Hooper, S. Y., Kersting, N. B., Ferguson, R., & Yeager, D. (2018). Teacher math anxiety relates to adolescent students' math achievement. *AERA open*, *4*(1), 2332858418756052.
- Richardson, F. C., & Suinn, R. M. (1972). The mathematics anxiety rating scale: psychometric data. *Journal of counseling Psychology*, *19*(6), 551.
- Rosenfeld, J. A., & Patel, A. (2017). Chromosomal microarrays: understanding genetics of neurodevelopmental disorders and congenital anomalies. *Journal of pediatric genetics*, *6*(01), 042-050.
- Rubinsten, O., & Tannock, R. (2010). Mathematics anxiety in children with developmental dyscalculia. *Behav Brain Funct*, *6*, 46. doi:10.1186/1744-9081-6-46

- Rykhlevskaia, E., Uddin, L. Q., Kondos, L., & Menon, V. (2009). Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Front Hum Neurosci*, 3, 51.
- Salazar, G. C. (2013). *Contribuição das microdeleções/microduplicações intersticiais para o fenótipo dificuldade de aprendizagem na matemática*. (Master in Science), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG - Brazil. (189)
- Sarkar, A., Dowker, A., & Kadosh, R. C. (2014). Cognitive enhancement or cognitive cost: trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *Journal of Neuroscience*, 34(50), 16605-16610.
- Schmidt, K., Nolte-Zenker, B., Patzer, J., Bauer, M., Schmidt, L., & Heinz, A. (2001). Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, 34(02), 66-72.
- Schmidt, P. G. (2005). *The community college student experience of math anxiety*. Argosy University/Seattle.
- Schulze, T. G., Müller, D. J., Krauss, H., Scherk, H., Ohlraun, S., Syagailo, Y. V., . . . Papassotiropoulos, A. (2000). Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *American journal of medical genetics*, 96(6), 801-803.
- Sen, S., Burmeister, M., & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127B(1), 85-89. doi:10.1002/ajmg.b.20158
- Shalev, R. S., & Gross-Tsur, V. (2001). Developmental dyscalculia. *Pediatr Neurol*, 24(5), 337-342.
- Spelke, E. S. (2005). Sex differences in intrinsic aptitude for mathematics and science?: a critical review. *Am Psychol*, 60(9), 950-958. doi:10.1037/0003-066X.60.9.950
- Suinn, R. M., Taylor, S., & Edwards, R. W. (1988). Suinn mathematics anxiety rating scale for elementary school students (MARS-E): Psychometric and normative data. *Educational and Psychological Measurement*, 48(4), 979-986.
- Sullivan, G. M., Coplan, J. D., Kent, J. M., & Gorman, J. M. (1999). The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry*, 46(9), 1205-1218.
- Supekar, K., Iuculano, T., Chen, L., & Menon, V. (2015). Remediation of childhood math anxiety and associated neural circuits through cognitive tutoring. *Journal of Neuroscience*, 35(36), 12574-12583.
- Swanson, H. L., & Jerman, O. (2006). Math disabilities: A selective meta-analysis of the literature. *Review of Educational Research*, 76(2), 249-274.

- Szabadi, E. (2013). Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol*, 27(8), 659-693.
- Tan, J. B., & Yates, S. (2011). Academic expectations as sources of stress in Asian students. *Social Psychology of Education*, 14(3), 389-407.
- Teodorović, J. (2011). Classroom and school factors related to student achievement: What works for students? *School Effectiveness and School Improvement*, 22(2), 215-236.
- Tunbridge, E. M., Narajos, M., Harrison, C. H., Beresford, C., Cipriani, A., & Harrison, P. J. (2019). Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2019.05.014
- Ulfarsson, M. O., Walters, G. B., Gustafsson, O., Steinberg, S., Silva, A., Doyle, O. M., . . . Stefansson, K. (2017). 15q11.2 CNV affects cognitive, structural and functional correlates of dyslexia and dyscalculia. *Transl Psychiatry*, 7(4), e1109. doi:10.1038/tp.2017.77
- Waldman, I. D. (2005). Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1347-1356.
- Wang, Z., Hart, S. A., Kovas, Y., Lukowski, S., Soden, B., Thompson, L. A., . . . Petrill, S. A. (2014). Who is afraid of math? Two sources of genetic variance for mathematical anxiety. *J Child Psychol Psychiatry*, 55(9), 1056-1064. doi:10.1111/jcpp.12224
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., Duncan, L., Smith, S. D., Keenan, J. M., Wadsworth, S., . . . Olson, R. K. (2010). Understanding the complex etiologies of developmental disorders: behavioral and molecular genetic approaches. *J Dev Behav Pediatr*, 31(7), 533-544. doi:10.1097/DBP.0b013e3181ef42a1
- Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Júlio-Costa, A., Micheli, L. R., Krinzinger, H., Kaufmann, L., . . . Haase, V. G. (2012). Math Anxiety Questionnaire: Similar Latent Structure in Brazilian and German School Children. *Child Development Research*, 2012, 1-10. doi:10.1155/2012/610192
- Wu, S., Amin, H., Barth, M., Malcarne, V., & Menon, V. (2012). Math anxiety in second and third graders and its relation to mathematics achievement. *Front Psychol*, 3, 162.
- Wu, S. S., Willcutt, E. G., Escovar, E., & Menon, V. (2014). Mathematics achievement and anxiety and their relation to internalizing and externalizing behaviors. *J Learn Disabil*, 47(6), 503-514.
- Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Brady, K., . . . Gelernter, J. (2009). Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Archives of general psychiatry*, 66(11), 1201-1209.

- Young, C. B., Wu, S. S., & Menon, V. (2012). The neurodevelopmental basis of math anxiety. *Psychol Sci*, 23(5), 492-501. doi:10.1177/0956797611429134
- Zammit, S., & Owen, M. J. (2006). Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *The British Journal of Psychiatry*, 188(3), 199-201.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I – Artigo 1

8.2 Anexo II – Artigo 2

8.3 Anexo III – Certificado de aprovação do Projeto 1 pela COEP UFMG



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

Parecer nº. ETIC 42/08

**Interessado(a): Prof. Vitor Geraldj 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**

8.4 Anexo IV - Certificado de aprovação do Projeto 2 pela COEP UFMG

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 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

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

8.5 Anexo V - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa:

Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)

Prezado (a),

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um convite para vocês participarem do projeto de pesquisa acima. Aqui, queremos fornecer a vocês todas as informações necessárias para vocês entenderem o projeto e qual seria sua participação nele, para poderem decidir se querem participar ou não. A participação é voluntária. Se vocês optarem por não participar, não tem problema. Isto não irá influenciar o seu atendimento ou o da criança pela qual você é responsável.

O objetivo deste projeto de pesquisa é desenvolver e avaliar ferramentas (testes) para o diagnóstico de crianças em idade escolar com transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental). Além disto, buscamos avaliar testes para investigar se há uma causa genética para a dificuldade detectada na criança.

Estamos sua à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes da sua realização e durante a execução da mesma.

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

Quando uma criança não se desenvolve como é esperado de acordo com a idade, são necessários testes para esclarecer o que está acontecendo (diagnóstico). Além disto, precisamos saber quanto alterado desenvolvimento é e se há outros aspectos do desenvolvimento comprometidos. Para isto são necessários os testes. Os testes têm que ser padronizados, ou seja, crianças são muito diferentes uma das outras. Precisamos saber o que é normal numa determinada idade, para depois

definirmos se o desenvolvimento de uma criança é normal ou não. Não é possível usar dados de outros lugares, pois o desenvolvimento varia conforme o ambiente. Assim, nesta pesquisa estamos desenvolvendo e padronizando testes para uso na população de Minas Gerais. A idéia é obter-se um perfil completo do funcionamento da criança em idade escolar, ou seja, quais as funções estão comprometidas e quais as preservadas, que sirva como referência para orientação do seu atendimento. Também a definição de um modelo de aconselhamento voltado para a reabilitação se tornará viável.

A outra pergunta frequente, quando a família ou o profissional de saúde se depara que um desenvolvimento diferente do esperado, é qual é a causa. Podem ser problemas genéticos (mesmo quando não há outros casos na família), podem ser problemas relacionados à gestação ou ao parto, assim como efeito de drogas ou acidentes. Atualmente, há muitos testes diagnósticos para investigar as causas genéticas das alterações do desenvolvimento cognitivo. O uso destes testes depende da hipótese formulada pelo médico, mas também depende dos custos. Alguns destes testes são baratos e outros muito caros. Alguns destes testes são novos e não estão ainda disponíveis para a nossa população. Assim, é preciso estabelecer critérios para o uso dos testes, levando em conta a frequência dos diversos tipos de doenças genética no nosso meio, e a ordem de utilização dos testes. Ao longo deste projeto, alguns testes novos passaram a ser oferecidos. Estes testes visam avaliar alterações em alguns genes ou cromossomas ou partes de cromossomas, que quando alterados causam alteração do desenvolvimento. Estes testes são baseados em diversos métodos (MLPA, PCR, qPCR, cariótipo, aGCH, entre outros) e para cada um deles devemos avaliar as vantagens, dificuldades e custos. Esta pesquisa é financiada pelo SUS e queremos obter as informações necessárias para que este órgão disponibilize estes testes à população atendida.

A pesquisa será conduzida pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, do Departamento de Psicologia, da Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas (FAFICH), da UFMG em conjunto com o Laboratório de Genética Humana e Médica, do Departamento de Biologia Geral, do Instituto de Ciências Biológicas (ICB), da UFMG.

Caso você autorize a participação de seu (sua) filho (a) na pesquisa, você deverá preencher questionários e participar de uma entrevista para coleta da história da criança em idade escolar. Além disto, haverá a avaliação da criança em idade escolar, que será feita em aproximadamente 4 sessões de 1h e 30min cada. A criança responderá testes que avaliam inteligência, habilidades escolares, atenção, memória, percepção, destreza motora, velocidade de realização das tarefas, linguagem e planejamento. De maneira geral, são tarefas simples e divertidas, feitas com lápis e papel, jogos ou na tela do computador.

Finalmente, haverá um encontro de aproximadamente 1h para a devolução dos resultados.

Caso a pessoa não tenha sido avaliada por um Geneticista Clínico, poderá ser feito exame clínico-genético, que constará de coleta da história da criança em idade escolar (anamnese), exame clínico e história familiar. Para investigação molecular, será feita uma coleta de material biológico. Este material pode ser obtido uma das seguintes maneiras: 1. sangue (5 ml, de uma veia do braço); saliva (neste caso a criança em idade escolar será convidada a cuspir num tubo de ensaio); 3. raspado de bochecha (a criança abre a boca e o coletador raspa delicadamente sua bochecha com um palito de madeira). A coleta será feita por profissionais de saúde habilitados e com experiência na coleta de sangue ou outros materiais. O material biológico será utilizado para análises genéticas no Departamento de Genética Humana e Médica do Departamento de Biologia Geral do ICB da UFMG, ao qual somente os pesquisadores têm acesso. Todos os procedimentos serão realizados no Serviço de Psicologia Aplicada da UFMG (SPA), o qual dispõe de consultórios apropriados à realização de todo o procedimento. Caso autorize a coleta de material biológico de seu filho, o mesmo poderá ser guardado em um banco de materiais biológicos humanos, podendo vir a ser usado em pesquisas futuras. Neste caso, será coletado outro termo de consentimento livre e esclarecido, específico para o biobanco de materiais biológicos humanos.

Poderá ser necessária a realização de fotografia do corpo ou de partes do corpo do paciente, assim como filmagem ou gravação da entrevista ou de parte do exame físico ou neuropsicológico. Esta documentação será armazenada em banco de dados digital, sob responsabilidade dos coordenadores da pesquisa. Uma vez que estamos desenvolvendo uma linha de pesquisa em busca de métodos diagnósticos, e que, para muitas doenças, estes ainda não estão disponíveis, estes documentos serão armazenados permanentemente.

As fotografias e filmagens serão usadas apenas em reuniões e publicações científicas. Neste caso, as fotos serão modificadas (cobertas por tarjas, borradas parcialmente ou cortadas, de forma a apresentar apenas o detalhe relevante, de maneira a impedir sua identificação. Em nenhuma forma de publicação serão apresentados dados que permitam sua identificação ou a de seu(s) dependente(s).

Os dados coletados na avaliação neuropsicológica serão armazenados em um banco de dados no Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento do Departamento de Psicologia da UFMG, sob responsabilidade do professor Dr. Vitor Geraldi Haase. O material biológico colhido e seus derivados (DNA, por exemplo) serão armazenados em um banco de material biológico sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho. Ambos os bancos de dados são regulamentados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG) e poderão ser utilizados em outras pesquisas. Neste caso, é obrigatório por lei que se peça uma nova autorização ao COEP/UFMG.

É importante mencionar que a participação da criança na pesquisa é voluntária. Dessa forma, você poderá negar o consentimento ou optar, em qualquer momento da pesquisa, pelo encerramento da participação da criança sem sofrer nenhum tipo de prejuízo. Ou seja, você pode continuar a receber atendimento, caso opte por não participar da pesquisa.

Toda a participação na pesquisa é gratuita. Vocês não precisarão pagar pelos exames, avaliações ou consultas de orientação e entrega de resultados em momento algum. Por outro lado, o fato de vocês participarem da pesquisa não implica em compromisso financeiro para as equipes da UFMG ou os órgãos financiadores da pesquisa. Ou seja, não haverá qualquer forma de pagamento, ressarcimento ou indenização, em função da participação da criança em idade escolar e sua família no projeto de pesquisa.

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras, também sem revelar a identidade dos participantes. Os resultados serão apresentados em geral de forma coletiva, por exemplo, quantos pacientes tiveram alterado um determinado exame. Entretanto, se o estudo de uma criança em idade escolar acrescentar novas informações, que auxiliem a compreensão da doença ou dos métodos diagnósticos, seu caso poderá ser publicado isoladamente, sempre se protegendo sua identidade e de sua família.

Quanto aos riscos oferecidos pela pesquisa, assegura-se que são mínimos. 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. Os outros métodos não apresentam riscos. Todo o material utilizado para coleta de materiais biológicos é estéril, descartável, e **não existe nenhum risco de contrair doenças**. Em relação à avaliação neuropsicológica, o risco máximo é de desconforto físico e ansiedade relacionada aos procedimentos de testagem. Todo esforço será feito no sentido de atentar para o bem-estar físico e psicológico dos participantes, interrompendo-se a avaliação aos menores sinais de desconforto, além de se adotar procedimentos de relaxamento e esclarecimento nessas ocasiões.

Como benefício aos participantes será oferecido, em uma entrevista de devolução, um relatório contendo todos os resultados da avaliação neuropsicológica realizada, ressaltando os domínios cognitivos preservados e, porventura, afetados do indivíduo. Além disto, as famílias receberão os resultados dos testes genéticos realizados, sejam eles alterados ou normais. Caso seja identificado algum problema de saúde ou alguma necessidade educacional específica, você e sua família serão orientados e encaminhados para os serviços disponíveis na comunidade com o objetivo de melhorar sua saúde, bem-estar e capacidades de aprendizagem.

Agradecemos sua atenção e valiosa colaboração, e nos colocando a sua disposição para esclarecer dúvidas que apareçam a qualquer tempo, durante o desenvolvimento deste projeto, subscrevendo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase
CRM-MG 29960-T
Coordenador da Pesquisa
Professor Associado do Departamento de Psicologia da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
Tel: (31)34096295, (31)91059589/
E-mail: haase@fafich.ufmg.br

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho
CRM-MG 54.170
Pesquisadora responsável pela parte genética da pesquisa
Professora Associada do Departamento de Biologia Geral da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, ICB-UFMG
Laboratório de Genética Humana e Médica
Tel: (31)34092598/(31)-91559531
E-mail: mraquel@icb.ufmg.br

Para maiores esclarecimentos:

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG), na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG
Tel: (31)34094592/ E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Responsável pela coleta do termo

Eu, _____, CI n° _____,
declaro que coletei este TCLE. Declaro ainda que expliquei seu conteúdo, informando os participantes de sobre todos os aspectos pertinentes, e respondi às perguntas que me foram feitas.

Responsável

Eu, _____, abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e propostas da pesquisa *Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)* e concordo com a participação voluntária da criança em idade escolar

_____ pela qual sou responsável. Declaro que li este termo e por estar de acordo, assino.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura

Participante

Eu, _____, abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e propostas da pesquisa *Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)* e concordo com a minha participação voluntária.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura

8.6 Anexo VI – Produções científicas

Produção científica e atividades desenvolvidas durante os quatro anos de Doutorado

Manuscritos publicados em periódicos

1. OLIVEIRA, L. F. S.; JULIO-COSTA, A.; **DOS SANTOS, F.C.**; CARVALHO, M. R. S.; HAASE, V. G.. Numerical processing impairment in 22q11.2 (LCR22-4 to LCR22-5) microdeletion: A cognitive-neuropsychological case study. *Frontiers in Psychology*, 2018.
2. FONSECA, PABLO A. S. ; LEAL, THIAGO P. ; **SANTOS, FERNANDA C.** ; GOUVEIA, MATEUS H. ; ID-LAHOUCINE, SAMIR ; ROSSE, IZINARA C. ; VENTURA, RICARDO V. ; BRUNELI, FRANK A. T. ; MACHADO, MARCO A. ; PEIXOTO, MARIA GABRIELA C. D. ; TARAZONA-SANTOS, EDUARDO ; CARVALHO, MARIA RAQUEL S. . Reducing cryptic relatedness in genomic data sets via a central node exclusion algorithm. *Molecular Ecology Resources*, v. 27, p. 1-13, 2018.
3. FONSECA, PABLO AUGUSTO DE SOUZA; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE**; LAM, STEPHANIE; SUÁREZ-VEGA, AROA; MIGLIOR, FILIPPO; SCHENKEL, FLAVIO S; DINIZ, LUIZA DE ALMEIDA FERREIRA; ID-LAHOUCINE, SAMIR; CARVALHO, MARIA RAQUEL SANTOS; CÁNOVAS, ANGELA. Genetic mechanisms underlying spermatid and testicular traits within and among cattle breeds: systematic review and prioritization of GWAS results. *JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE*, v. 1, p. 10, 2018.
4. **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE**; PEIXOTO, MARIA GABRIELA CAMPOLINA DINIZ; FONSECA, PABLO AUGUSTO DE SOUZA; PIRES, MARIA DE FÁTIMA ÁVILA; VENTURA, RICARDO VIEIRA; ROSSE, IZINARA DA CRUZ; BRUNELI, FRANK ANGELO TOMITA; MACHADO, MARCO ANTONIO; CARVALHO, MARIA RAQUEL SANTOS. Identification of Candidate Genes for Reactivity in Guzerat (*Bos indicus*) Cattle: A Genome-Wide Association Study. *Plos One*, v. 12, p. e0169163, 2017.
5. BECKER, NATALIA; VASCONCELOS, MAILTON; OLIVEIRA, VANESSA; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE**; BIZARRO, LISIANE; DE ALMEIDA, ROSA M.M.; DE SALLES, JERUSA FUMAGALLI; CARVALHO, MARIA RAQUEL SANTOS. Genetic and environmental risk factors for developmental dyslexia in children: systematic review of the last decade. *Developmental Neuropsychology*, v. 42, p. 1-23, 2017.
6. DE SOUZA FONSECA, PABLO AUGUSTO; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE**; ROSSE, IZINARA CRUZ; VENTURA, RICARDO VIEIRA; BRUNELLI, FRANK ANGELO TOMITA; PENNA, VÂNIA MALDINI; DA SILVA VERNEQUE, RUI;

MACHADO, MARCO ANTÔNIO; DA SILVA, MARCOS VINÍCIUS GUALBERTO BARBOSA; CARVALHO, MARIA RAQUEL SANTOS; PEIXOTO, MARIA GABRIELA CAMPOLINA DINIZ. Retelling the recent evolution of genetic diversity for Guzerá: Inferences from LD decay, runs of homozygosity and N_e over the generations. *Livestock Science (Print)*, v. 193, p. 110-117, 2016.

7. **SANTOS, F. C.**; SILVA, J. F.; BOELONI, J. N.; TEIXEIRA, E. A.; Turra, E. M.; SERAKIDES, R.; OCARINO, N. M.. Morphological and immunohistochemical characterization of angiogenic and apoptotic factors and the expression of thyroid receptors in the ovary of tilapia *Oreochromis niloticus* in captivity. *Pesquisa Veterinária Brasileira (Online)*, v. 35, p. 371-376, 2015.

8. **SANTOS, F. C.**; Fonseca, P.A.S; Tavares, M.L.; Moro, L.. TEMAS TRANSVERSAIS ENFOQUE NA ABORDAGEM E DESENVOLVIMENTO DE TEMAS COM ÊNFASE EM DROGAS EM UM COLÉGIO PARTICULAR DE BELO HORIZONTE. *Revista de Ensino de Biologia da Associação Brasileira de Ensino de Biologia (SBEnBio)*, v. 7, p. 2059-2071, 2014.

Manuscritos em preparação

1. HETEROISIS IN 5-HTTLPR VNTR IN SLC6A4 CONTRIBUTE FOR HIGHER MATH ANXIETY IN BOTH COGNITIVE AND AFFECTIVE DIMENSIONS IN CHILDREN
2. FUNCTIONAL POLYMORPHISMS IN MAOA AND MAOB AFFECT CHILDREN SUSCEPTIBILITY TO MATH ANXIETY, WITH SEX DIFFERENCES

Capítulos de Livros

1. CARVALHO, M. R. S; **SANTOS, F. C.**; MARTINS, A. A. S.; Becker, N; HAASE, V. G. Fatores Genéticos na Dislexia do Desenvolvimento In: *Dislexias do desenvolvimento e adquiridas*. 1 ed. São Paulo: Pearson, 2017, v.1, p. 135-168.

Resumos apresentados em congressos e eventos

1. **DOS SANTOS, F. C.**; JORGE, C. D. C. A.; GOMIDES, M. R. A.; PAIVA, G. M.; HAASE, V. G.; CARVALHO, M. R. S.. Evaluation of the impact of functional polymorphisms in the genes *slc6a4*, *mao-a* and *mao-b* to math anxiety in children. In: *World Congress on Brain Behavior and Emotions, 2019, Brasília. Proceedings of World Congress on Brain Behavior and Emotions, 2019.*

2. Fonseca, P.A.S ; **Dos Santos, F.C.** ; SUÁREZ-VEGA, AROA ; LAM, STEPHANIE ; DINIZ, L. A. F. ; ID-LAHOUCINE, SAMIR ; CARVALHO, M. R. S. ; CÁNOVAS, ANGELA . Identification of functional candidate genes associated with male fertility traits subjected to specie-specific selection pressure in cattle. In: X-meeting 2018 - 14th International Conference of the AB3C, 2018, São Pedro. Proceedings X-meeting 2018, 2018.
3. **Dos Santos, F.C.**; GOMIDES, M. A. ; PAIVA, G. M. ; HAASE, V. G. ; CARVALHO, M. R. S. . The 5-HTTLPR locus in the SLC6A4 gene affects children self-perception about their Mathematics abilities. In: Gene Time Conference 2018, 2018, Belo Horizonte. Proceedings Gene Time Conference 2018, 2018.
4. STALKER, L. ; RUSSELL, S. ; **Dos Santos, F.C.** ; LAMARRE, J. . Identification and Characterization of piRNAs in Male Dogs. In: 51st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction - SSR2018, 2018, New Orleans. Proceedings of the 51st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction - SSR2018. New Orleans: SSR, 2018.
5. CARVALHO, M.R.S.; **SANTOS, F.C.**; OLIVEIRA, L.F.S; SALAZAR, G.C.; HAASE, V.G.; Dyscalculia in typical and distal 22q11.2 deletion syndromes: the riddle of genotypic-phenotypic correlations. The origins of numerical abilities - The Royal Society 2017.
6. MARTINS, A. A. S.; JULIO-COSTA, A. ; CASSEMIRO, P. M. ; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE** ; ALVES, I. S. ; LOPES-SILVA, J. B. ; HAASE, V. G. ; CARVALHO, M. R. S. . THE ROLE OF COMT VAL158MET AND DAT1 3'-UTR VNTR IN WORKING MEMORY TASKS PERFORMANCES OF SCHOOLAR CHILDREN. In: World Congress on Brain Behavior and Emotions, 2017, Porto Alegre. Proceedings of World Congress on Brain Behavior and Emotions, 2017.
7. OLIVEIRA, G. S. ; LAGE, M. C. G. R. ; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE** ; Fonseca, P.A.S ; CARVALHO, M. R. S. . MELANOMA EM EQUINOS DE PELAGEM TORDILHA: PADRONIZAÇÃO DA REAÇÃO DE POLIMERIZAÇÃO EM CADEIA (PCR) PARA O SNP c-KIT c.1960G.A. In: Mostra PEX - PUC Minas - Unidade Betim, 2017, Belo Horizonte. Mostra PEX - PUC Minas - Unidade Betim, 2017.

8. **SANTOS, F. C.**; SALAZAR, G. C. ; CHAMI, A. M. ; MARTINS, A. A. S. ; GONCALVES, R. T. ; AGUIAR, M. J. B. ; CARVALHO, M. R. S. . CASE REPORT: BECKWITH WIEDEMANN SYNDROME AND A COMPLEX CHROMOSOMAL REARRANGEMENT: 11P15 MICRODUPLICATION AND MICRODELETION AND 18Q23 MICRODUPLICATION. In: *Genética 2016 Brazilian-International Congress of Genetics*, 2016, Caxambu. *Proceedings of Genética 2016*, 2016. v. 62.
9. **SANTOS, F. C.**; Fonseca, P.A.S ; ROSSE, I. C. ; DINIZ, L. A. F. ; CARVALHO, M. R. S. . Metabolic pathways involved in bovine temperament. In: *X-meeting 2016*, 2016, Belo Horizonte. *Proceedings of X-meeting 2016*, 2016.
10. MARTINS, A. A. S. ; **DOS SANTOS, FERNANDA CAROLINE** ; SALAZAR, G. C. ; JULIO-COSTA, A. ; MOREIRA, A. ; MOURA, R. ; PAIVA, G. M. ; HAASE, V. G. . DAT1 Gene and Working Memory in school children in Brazil. In: *62º Congresso Brasileiro de Genética*, 2016, Caxambu. *Genética 2016*, 2016.
11. **SANTOS, F.C.**; Fonseca, P.A.S ; Pires, M.F.A ; ROSSE, I. C. ; BRUNELI, F. A. T. ; VENTURA, R. V. ; Peixoto, M.G.C.D. ; CARVALHO, M. R. S. . In silico investigation of the contribution of intergenic variations for a behavioral trait in Guzerá cattle. In: *X-Meeting 2015 - 11th International Conference of th AB3C + Brazilian Symposium of Bioinformatics*, 2015, São Paulo. *Proceedings X-Meeting 2015*. São Paulo: AB3C, 2015.
12. Fonseca, P.A.S ; **SANTOS, F.C.** ; ROSSE, I. C. ; VENTURA, R. V. ; BRUNELI, F. A. T. ; PENNA, V. M. ; CARVALHO, M. R. S. ; Peixoto, M.G.C.D. . Impact of recent evolutionary events on the current inbreeding values of Guzerá assessed using a genome wide genotyping approach. In: *61º Congresso Brasileiro de Genética*, 2015, Águas de Lindóia. *Prossedings 61º Congresso Brasileiro de Genética*, 2015.
13. Fonseca, P.A.S ; **SANTOS, F.C.** ; GOUVEIA, M. H. ; LEAL, T. P. ; ROSSE, I. C. ; VENTURA, R. V. ; Machado, M.A, ; SILVA, M. V. G. B. ; Peixoto, M.G.C.D. ; TARAZONA-SANTOS, E. M. ; CARVALHO, M. R. S. . A new, highly efficient strategy for

decomposing population genetic structure and reducing consanguinity in non-random samples through a G-matrix based, centrality approach. 2015. In: 'X-Meeting 2015 - 11th International Conference of th AB3C + Brazilian Symposium of Bioinformatics, 2015, São Paulo. Proceedings X-Meeting 2015. São Paulo: AB3C, 2015.

14. PAIVA, A. E.; Fonseca, P.A.S; **SANTOS, F.C.**; CARVALHO, M. R. S.. Performance of the Illumina Bovine SNP50 V2 Bead Chip for the Guzerá Breed. In: 61Congresso Brasileiro de Genética, 2015, Águas de Lindoia. Proceedings of 61º Congresso Brasileiro de Genética, 2015.

15. PAIVA, A. E.; Fonseca, P.A.S; **SANTOS, F.C.**; ROSSE, I. C.; MOURA, G. S.. Missense mutations in candidate genes for reproductive disorders in a Gir bull identified through whole-genome sequencing. In: 'X-Meeting 2015 - 11th International Conference of th AB3C + Brazilian Symposium of Bioinformatics, 2015, São Paulo. Proceedings X-Meeting 2015, 2015.

Outras produções bibliográficas

1. Fonseca, P.A.S ; MATOSINHO, C. G. R. ; ROSSE, I. C. ; **Fernanda C. Santos** ; Pires, M.F.A ; GAMA, M. A. S. ; LOPES, F. C. F. ; BRUNELI, F. A. T. ; Machado, M.A. ; SILVA, M. V. G. B. ; Peixoto, M.G.C.D. ; CARVALHO, M. R. S. . O Guzerá na era pós-omica. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2018 (Informativo no Livro Anual do PNMGuL - Documentos 218).

2. Fonseca, P.A.S ; ROSSE, I. C. ; **DosSantos, F.C.** ; Assis, J.G. ; OLIVEIRA, F. S. ; LEITE, L. R. ; ARAUJO, F. ; ZERLOTINI, A. ; VOLPINI, A. ; DOMINITINI, A. J. ; Pires, M.F.A ; GAMA, M. A. S. ; LOPES, F. C. F. ; Machado, M.A. ; BRUNELI, F. A. T. ; SILVA, M. V. G. B. ; Oliveira, G. ; Peixoto, M.G.C.D. ; CARVALHO, M. R. S. . O Guzerá na pesquisa genômica. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2017 (Informativo no Livro Anual do PNMGuL - Documentos 201).

3. Fonseca, P.A.S ; ROSSE, I. C. ; **DosSantos, F.C.** ; Assis, J.G. ; OLIVEIRA, F. S. ; LEITE, L. R. ; ARAUJO, F. ; ZERLOTINI, A. ; VOLPINI, A. ; DOMINITINI, A. J. ; PIRES, MARIA DE FÁTIMA ÁVILA ; GAMA, M. A. S. ; LOPES, F. C. F. ; Machado, M.A. ; BRUNELI, F. A. T. ; SILVA, M. V. G. B. ; Oliveira, G. ; Peixoto, M.G.C.D. ; CARVALHO,

M. R. S. . O Guzerá na pesquisa genômica. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2016 (Informativo no Livro Anual do PNMGuL - Documentos 188).

4. Fonseca, P.A.S ; ROSSE, I. C. ; **SANTOS, FC** ; Assis, J.G. ; OLIVEIRA, F. S. ; LEITE, L. R. ; ARAUJO, F. ; ZERLOTINI, A. ; VOLPINI, A. ; DOMINITINI, A. J. ; Pires, M.F.A ; GAMA, M. A. S. ; LOPES, F. C. F. ; Machado, M.A. ; BRUNELI, F. A. T. ; SILVA, M. V. G. B. ; Oliveira, G. ; Peixoto, M.G.C.D. ; CARVALHO, M. R. S. . O Guzerá na pesquisa genômica. Juiz de Fora/MG: EMBRAPA Gado de Leite, 2015 (Informativo no Livro Anual do PNMGuL - Documentos 178)

Prêmios

1. Best Poster Award (Session Genes and Genomics), X-Meeting 2018 - 14th International Conference of the AB3C. (2018)

2. Prêmio Sílvio de Almeida Toledo Filho - Melhor trabalho da área de Genética Evolução e Melhoramento Animal, 61º Congresso brasileiro de Genética, Sociedade Brasileira de Genética. (2015)

Entrevistas

1. **DosSantos, F.C.**. Genética, cérebro e discalculia. 2018. (Programa de rádio ou TV/Entrevista). Link: <https://www.youtube.com/watch?v=ERArNpSsO6U&t=178s>

2. CARVALHO, M. R. S.; **SANTOS, F.C.**. Gênio difícil - Pesquisa do ICB relaciona genes a comportamento arreado de bois da raça guzerá. 2015. (Programa de rádio ou TV/Entrevista). Link: <https://www.ufmg.br/online/arquivos/039964.shtml>

3. CARVALHO, M. R. S.; **SANTOS, F.C.**; ROSSE, I. C.; Fonseca, P.A.S. Genes da prosperidade. 2015. (Programa de rádio ou TV/Entrevista). Link: https://issuu.com/fapemig/docs/mfc_62

Orientações e Supervisões

1. Glayce S. Oliveira. Estágio obrigatório em Biologia molecular. 2017. Orientação de outra natureza. (Medicina Veterinária) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Orientador: Fernanda Caroline dos Santos.
2. Marlon Bernardo Costa. Estágio obrigatório em Biologia molecular. 2016. Orientação de outra natureza. (Ciências Biológicas) - Centro Universitário UNA. Orientador: Fernanda Caroline dos Santos.

Organização de eventos

1. **DosSantos, F.C.**. 4th Brazilian Student Council Symposium. 2019. (Congresso).
2. **DosSantos, F.C.**. 3rd Brazilian Student Council Symposium. 2018. (Congresso).

Participação em banca de comissões julgadoras

Concurso Público

1. Banca examinadora de Seleção de Mestrado em Genética 1/2016 - Programa de Pós-graduação em Genética, Universidade Federal de Minas Gerais, 2016.

Trabalho de Conclusão de Curso

1. **DosSantos, F.C.** Banca de Trabalho de Conclusão de Curso – Candidato: Núbia Luíza Mattos Vasconcelos. Investigação da associação entre a VNTR do gene DRD4 e o desempenho em tarefas de Memória de trabalho em uma amostra de crianças em idade escolar. 2019. Curso Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais.
2. **DosSantos, F.C.**. Oral and Poster presentation judge - 3rd Brazilian Student Council Symposium. 2018. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

3. **DosSantos, F.C.**. Avaliação de trabalhos interdisciplinares das Disciplinas Genética Animal e Histologia Veterinária. 2016. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

4. **DosSantos, F.C.**. Avaliação de trabalhos interdisciplinares das Disciplinas Genética Animal e Histologia Veterinária. 2016. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

Outras participações

1. Comissão avaliadora de trabalhos interdisciplinares das Disciplinas de Genética Animal e Histologia Veterinária. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, 2017.

2. Comissão avaliadora de trabalhos interdisciplinares das Disciplinas de Genética Animal e Histologia Veterinária. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, 2017.

Aulas, palestras e cursos Ministrados

Universidade Federal de Minas Gerais

Disciplinas ministradas:

1. Professora voluntária da disciplina DIG BIG058 GENÉTICA para o curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais 2018/2. Carga Horário total da disciplina: 60 horas; Carga horária total ministrada: 30h

2. Professora voluntária da disciplina "Tópicos especiais de Genética e Evolução II: Estudo de Funcionalidade das Mutações" ministrada na Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal de Minas Gerais 2018/1. Carga Horário total do semestre: 30 horas

3. Monitora da disciplina "Introdução ao R - Manipulação de dados e aplicações" no Programa de Pós-Graduação em Genética da UFMG. 2018. Carga Horário total do semestre: 30 horas

4. Professora da disciplina de “Genética do Comportamento” no PCND. Programa de Capacitação em Neuropsicologia do Desenvolvimento (PCND) - APAE-BH, FeAPAE de Minas Gerais e UFMG. 2017. Carga Horário total do semestre: 60 horas

5. Professor voluntário no curso preparatório para o mestrado. Ministrou 15 horas do Curso preparatório de Genética para entrada no Processo de Seleção de Mestrado, entrada 2016/1, no período de 25 a 29 de janeiro de 2016. Carga Horário total do semestre: 15 horas

Centro Universitário UNA

1. Palestra Ministrada: Evolução dos programas de melhoramento das raças zebuínas. Palestra ministrada para os alunos de graduação em Medicina Veterinária. PUC Minas – Betim - no dia 14/06/2018.

2. Palestra Ministrada: As bases genéticas da dificuldade de aprendizado - 'Dificuldade em aprender matemática é genético?'. 2015. Palestra ministrada no evento Quintas da saúde no dia 25/10/2015.

3. Palestra Ministrada: O temperamento na raça Guzerá: A genética da reatividade. 2015. Palestra ministrada no evento Caracterização e definição de fenótipos para incorporação nas avaliações genéticas.

Participação em Eventos

1. World Congress on Brain, Behavior and Emotions 2019. Evaluation of the impact of functional polymorphisms in the genes slc6a4, mao-a and mao-b to math anxiety in children. (Congresso).

2. 3rd Brazilian Student Council Symposium. 2018. (Simpósio).

3. Gene Time Conference 2018. The 5-HTTLPR locus in the SLC6A4 gene affects children self-perception about their Mathematics abilities. 2018. (Congresso).

4. II Argentine Meeting on Non Coding RNA Biology. 2018. (Encontro).
5. X-meeting 2018 - 14th International Conference of the AB3C. Identification of functional candidate genes associated with male fertility traits subjected to specie-specific selection pressure in cattle. 2018. (Congresso).
6. VI Seminário do dia Mundial das Doenças Raras de Belo Horizonte. 2017. (Seminário).
7. Genética 2016 Brazilian-International Congress on Genetics. Case report: Beckwith-Wiedemann syndrome and a complex chromosomal rearrangement: 11p15 microduplication and microdeletion and 18q23. 2016. (Congresso).
8. Simpósio Melhoramento Genético de Bovinos de Leite - estado da arte e perspectivas futuras e II TACG s). 2016. (Simpósio).
9. X-meeting 2016. Metabolic pathways involved in bovine temperament. 2016. (Congresso).
10. 61° Congresso Brasileiro de Genética. 2015. (Congresso).
11. Caracterização e definição de fenótipos para incorporação nas avaliações genéticas. O temperamento na raça Guzerá: A genética da reatividade. 2015. (Simpósio).
12. X Meeting/BSB 2015. In silico investigation of the contribution of intergenic variations for a behavioral trait in Guzerá cattle. 2015. (Congresso).