

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ANNELISE JÚLIO COSTA

IMPLICAÇÕES DO POLIMORFISMOS VAL158MET DA  
CATECOL-O-METILTRANSFERASE EM DIFERENTES  
ASPECTOS DA COGNIÇÃO NUMÉRICA

BELO HORIZONTE - MG  
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ANNELISE JÚLIO COSTA

IMPLICAÇÕES DO POLIMORFISMOS VAL158MET DA  
CATECOL-O-METILTRANSFERASE EM DIFERENTES  
ASPECTOS DA COGNIÇÃO NUMÉRICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Neurociências. Área de concentração: Neurociências molecular, sistêmica, comportamental e computacional

Orientador: Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase  
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho

BELO HORIZONTE - MG  
2014

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de estudos durante o mestrado.

Agradeço ainda ao Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) / PROBRAL Program (310/08), à FAPEMIG e ao CNPq pelo financiamento do projeto “*Discalculia do desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares*”, do qual essa dissertação faz parte.

Em particular, agradeço:

Ao Prof. Vitor Geraldi Haase pela confiança no meu trabalho, mas acima de tudo por me ensinar a “arte de ensinar”. O Prof. Vitor é um orientador muito disponível e acessível aos alunos. Ele faz papel de professor, terapeuta e até de pai se precisar. Sabe ouvir, aconselhar, sugerir, mandar e advertir quando necessário. O brilhantismo do Prof. Vitor destaca-se não somente na área acadêmica e em suas habilidades cognitivas, mas também na maneira como ele se relaciona com os alunos, pacientes, professoras e colegas de trabalho. Levarei por toda vida os ensinamentos, xingos, carinho e amizade. Terei sempre muito orgulho de dizer que foi orientanda pelo Prof. Vitor Haase.

À Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho agradeço pela temperança. A Prof.<sup>a</sup> Raquel é muito precisa, objetiva e “pé no chão” em suas orientações e ensinamentos, sejam eles teóricos ou administrativos. Ao longo dos anos aprendi com ela, através de comentários bem pontuais, que a vida acadêmica (e porque não pessoal) pode ser menos dramática; para isso basta foco, dedicação e muito trabalho. Além disso, não posso deixar de agradecer todo acolhimento e carinho que ela e sua equipe tiveram comigo e todos do LND, ao abrir as portas de seu laboratório para parceria nos projetos da Discalculia e do Retardo Mental. Com certeza os novos projetos que realizaremos serão tão bons (senão melhores) quanto os anteriores.

Ao Prof. Dr. Guilherme Wood que nos ajuda tanto com seus conhecimentos e carisma. A produção científica do LND melhorou em qualidade e em quantidade depois que o Prof. Guilherme se tornou presença constante em nossos projetos. O que mais me admira é a forma generosa que ele se dispõe a ajudar.

Ao Prof. Dr. Leandro Fernandes Malloy-Diniz que mesmo não contribuindo diretamente para confecção da presente dissertação, sempre foi uma inspiração como professor, pesquisador e como alguém que acredita que pode mudar o mundo.

Aos professores doutores Angela Maria Ribeiro, Antônio Jaeger e Marcela Mansur por aceitarem fazer parte da banca examinadora e enriquecerem o trabalho.

Aos funcionários do PPG em Neurociências, Vanessa, Nely e Carlos, que foram sempre solícitos e muito eficientes, e em especial à Profa. Angela Ribeiro que incentivou e ofereceu inúmeras oportunidade enquanto coordenadora do programa.

Aos colegas do LND, pela ajuda diária. Sinto-me privilegiada de fazer parte de grupo que não mede esforços para buscar a excelência de desempenho, seja ele acadêmico ou social. Agradeço pelas contribuições na coleta de dados e na organização dos eventos, pela seriedade que têm no trabalho, pelas “botocas” e por cada “*post-it* na testa”. Trabalhar com vocês me motiva a querer fazer o melhor. Em especial agradeço aos meus amigos: Ricardo José de Moura, pelo apoio, presença e por ser o nosso wikipédia da estatística; Júlia B. Lopes-Silva pelo companheirismo, por ser meu suporte e por embarcar em todas minhas decisões como se fossem dela; Isabella Starling Alves pela serenidade, pelas dúvidas constantes, pela doação e parceria; Giulia Moreira Paiva pelas longas conversas (com ou sem sentido) e por seus enfrentamentos; e Ana Carolina Almeida Prado pela confiança, trabalho, admiração e carinho.

Aos colegas do Laboratório de Genética Humana e Médica que tanto contribuíram na coleta e análise do material biológico, especialmente à Marlene Miranda, Bárbara Moreira e Gabrielle Vianna.

À Andressa por estimular-me quando preciso, segurar-me nos momentos de impulsividade, estar ao meu lado e me fazer acreditar que posso mais. Você é meu porto seguro.

À minha mãe que mesmo não gostando da distância necessária, soube me respeitar, entender meu momento e dar-me apoio psicológico, emocional e financeiro. Agradeço cada momento que ela foi simplesmente ela mesma e ser minha grande amiga. Ao André, por discordar firmemente de mim, por se fazer presente, por me fazer rir, por me escutar, por me

fazer acreditar que a Educação desse país ainda tem solução e por ser o melhor irmão do mundo.

A Clara, Ziza, Paula, Leo, Júlia, Daniel, Lívia, Pedro, Lívia e Gabriel, por me encherem de orgulho e me oferecerem tanto amor, cada um a sua maneira. Aos meus avós, tias e tios que transpiram tanta admiração por mim que me assusta e motiva. A toda essa minha linda família por entender minhas ausências e estranhezas.

Aos pacientes pelo ensinamento e confiança.

## RESUMO

O interesse pelo estudo do polimorfismo val158met da enzima catecol-o-metiltransferase (COMT) e sua relação com medidas cognitivas e emocionais vem crescendo, entretanto a literatura sobre o assunto com amostra infantil ainda é escassa. A presente dissertação investiga as influências desse polimorfismo sobre a cognição numérica e os mecanismos subjacentes à aprendizagem da matemática. Primeiramente, uma revisão integrativa buscou identificar se a variação genética da COMT em crianças e adolescentes provoca diferenças de desempenho em tarefas de memória de trabalho. Apesar de negativo, o resultado não é conclusivo, uma vez que não há consistência na literatura quanto à análise das variáveis intervenientes que possivelmente moderam a influência da COMT sobre a memória de trabalho. Posteriormente, um estudo experimental averiguou se o polimorfismo da COMT atua sobre mecanismos subjacentes à aprendizagem da matemática (memória de trabalho, transcodificação e senso numérico) em crianças de 8 a 12 anos. Os resultados revelaram que não há diferenças nas tarefas de memória de trabalho, entretanto o grupo de crianças com pelo menos um alelo de metionina demonstrou um desempenho estatisticamente superior às crianças homozigotas para o alelo de valina em tarefas numéricas simbólicas e não-simbólicas. Essas evidências sugerem que a modulação dopaminérgica pode estar relacionada com o processamento de magnitudes. Finalmente, investigou-se como aspectos emocionais da aprendizagem da matemática podem ser influenciados pelo polimorfismo da COMT em crianças de 7 a 12 anos. Observou-se que crianças do sexo masculino com o genótipo val158val demonstraram níveis menores de ansiedade matemática quando comparadas a meninos com pelo menos um alelo de metionina. Além disso, o genótipo da COMT juntamente com outro fator emocional (infelicidade relacionada a problemas na matemática) e a série escolar foram preditores da ansiedade matemática no sexo masculino, enquanto para as meninas a variável genética não apresentou significância estatística no modelo. De modo geral, os dados da dissertação corroboram a literatura ao apontar vantagens cognitivas para o alelo de metionina e melhor regulação emocional para o alelo de valina, mas também inova ao demonstrar influências dopaminérgicas, operacionalizadas pelo polimorfismo da val158met da COMT, sobre a cognição numérica e seus mecanismos subjacentes. Os estudos realizados ainda têm caráter exploratório, contudo, ao investigar as influências genéticas da cognição numérica, são levantadas questões teóricas com implicações tanto para o entendimento dos mecanismos genéticos da

aprendizagem matemática, quanto para possíveis fatores etiológicos da discalculia do desenvolvimento.

Palavras-chave: cognição numérica, senso numérico, memória de trabalho, ansiedade matemática, catecol-o-metiltransferase, COMT, discalculia do desenvolvimento.

## ABSTRACT

The study of val158met catechol-o-methyltransferase (COMT) polymorphism and its relationship to cognitive and emotional measures is growing however the literature on the area with children sample is scarce. This dissertation investigated the influence of this polymorphism on numerical cognition and the underlying mechanisms of mathematical learning. First, an integrative review aimed to identify whether COMT genetic variation in children and adolescents causes differences in performance of working memory tasks. Although negative, the result is not conclusive, since there is no consistency on the analysis of other variables that influence the relationship between COMT and working memory. Subsequently, an experimental study researched how the COMT polymorphism could act on underlying mechanisms learning of mathematics (working memory, transcoding and number sense) in children aged 8 to 12 years-old. The results revealed no differences regarding working memory tasks, however children group with at least one methionine allele demonstrated statistically superior than children group who are homozygous for the valine allele in performance of symbolic non-symbolic numerical tasks. These evidences suggest COMT-related dopaminergic modulation may be related to magnitude processing. Finally, we investigated how emotional aspects of mathematical learning may be influenced by the COMT polymorphism in children aged 7-12 years-old. It was observed that male children with val158val genotype showed lower levels of math anxiety compared to children with at least one methionine allele. Furthermore, the COMT genotype along with other emotional factor (unhappiness related to problems in mathematics) and grade were predictors of math anxiety in males, while for girls model the genetic variable was not statistically significant. In general, data from this dissertation corroborate to literature by pointing cognitive advantages for methionine allele and better emotional regulation for the valine allele, but it also innovates to demonstrate dopaminergic influences, operationalized by the val158met COMT polymorphism on numerical cognition and its underlying mechanisms. Studies are still exploratory, however when we investigate genetic influences of numerical cognition it raises theoretical questions with implications both for understanding genetic mechanisms of mathematical learning and possible etiological factors for the developmental dyscalculia.

Keywords: numerical cognition, number sense, working memory, math anxiety, Catechol O-Methyltransferase, COMT, developmental dyscalculia



## LISTA DE FIGURAS

*Artigo: Influência do polimorfismo da COMT no desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho: revisão integrativa*

Figura 1: Curva em “U invertido” mostrando a relação entre ativação dos neurônios do córtex pré-frontal e dopamina.....11

Figura 2: Modificação provocada pelos níveis de dopamina na adolescência como proposto por Wahlstrom et al., 2007.....19

*Artigo: Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition*

Figure 1: (A) Non-symbolic magnitude estimation task. (B) Non-symbolic magnitude comparison task. ....30

*Artigo: Influência genética sobre aspectos emocionais da aprendizagem da matemática*

Figura 1:Ciclo vicioso da dificuldade de aprendizagem da matemática e ansiedade matemática.....41

Figura 2: Figura de apoio para responder o Questionário de Ansiedade Matemática.....47

## LISTA DE TABELAS

*Artigo: Influência do polimorfismo da COMT no desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho: revisão integrativa*

Tabela 1: Número de estudos encontrados por grupo de termos de busca.....	13
Tabela 2: Frequência de uso das tarefas de memória de trabalho.....	16
Tabela 3: Síntese dos dados extraídos dos estudos selecionados para a revisão .....	17

*Artigo: Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition*

Table 1. Descriptive data of the sample distribution according to COMT genotype.....	28
Table 2. Analysis of variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) of the numerical tasks.....	30
Table 3. Correlations between the neuropsychological measures of met group in the upper diagonal (gray back ground) and val/val group in the lower diagonal (white background).....	31

*Artigo: Influência genética sobre aspectos emocionais da aprendizagem da matemática*

Tabela 1: Dados demográficos da amostra por genótipo.....	45
Tabela 2: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM.....	49
Tabela 3: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM para o sexo feminino.....	49
Tabela 4: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM para o sexo masculino.....	50
Tabela 5: Análise de ANOVA fatorial utilizando a pontuação no QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática como variável dependente.....	50
Tabela 6: Correlações entre as variáveis analisadas separadas por sexo: triângulo superior refere-se às análises no sexo feminino e triângulo inferior no sexo masculino.....	51
Tabela 7: Análise de regressão linear (método enter) por sexo com a subescala “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática” como variável dependente.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Approximate Number System
ARMS-PCR	Tetra- primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction
CBCL	Child Behavior Checklist
COMT	Catecol-Orto-Metiltransferase
CPT	Continuous Performance Task
CV mean	Non-symbolic Estimation coefficient of variation mean
DAT	Proteína Transportadora De Dopamina
DD	Developmental Dyscalculia
MET	Metionina / Methionine
QI	Quoeficiente de Inteligência
KR-20	Kuder–Richardson Formula 20
PFC	Prefrontal cortex
QAM	Questionário de Ansiedade Matemática
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDE	Teste de Desempenho Escolar
VAL	Valina / Valine
w	Internal Weber Fraction
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WM	Working Memory

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
1.1. Estrutura da dissertação .....	18
1.2. Referências.....	19
2. Objetivos .....	20
2.1. Objetivo Geral.....	20
2.2. Objetivos Específicos.....	20
3. Influência do polimorfismo da COMT no desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho: revisão integrativa .....	21
3.1. Introdução .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2. Métodos .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3. Resultados .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4. Discussão .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4. Conclusão .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5. Referências Bibliográficas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1. Introduction.....	
4.2. Materials and Methods.....	
4.3. Results.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4. Discussion .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.5. References .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. Influência genética sobre aspectos emocionais da aprendizagem da matemática .....	34
5.1. Introdução.....	37
5.2. Métodos.....	42
5.2.1. Participantes.....	42
5.2.2. Procedimentos .....	43
5.2.3. Instrumentos.....	43
5.2.4. Análises Genéticas.....	45
5.2.5. Análises dos dados .....	46
5.3. Resultados .....	46
5.4. Discussão .....	53
5.5. Conclusão.....	57
5.6. Referências Bibliográficas.....	57
6. Considerações finais .....	62
ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética .....	65

## 1. Introdução

Os avanços da pesquisa genético-molecular permitiram o desenvolvimento de uma nova forma de “localizacionismo” em Neuropsicologia, ou seja, o estudo dos padrões de correlação genotípico-fenotípicas. O conceito de fenótipo cognitivo-comportamental foi desenvolvido a partir da descoberta de que muitas síndromes genéticas apresentam fenótipos neuropsicológicos específicos (Flint, 1996). Uma síndrome que tem sido associada com um fenótipo de dificuldade de aprendizagem na matemática é a Síndrome Velocardiofacial, VCFS (Jacobson et al., 2010, Simon, Burg-Malki & Gothelf, 2007). A causa da VCFS é a microdeleção de aproximadamente 35 genes no locus 22q11.2 (Karayiorgou et al., 2010). Dentre o material genético deletado está o gene que transcreve a enzima catecol-o-metiltransferase (COMT), que é responsável pela degradação das catecolaminas, como por exemplo a dopamina (Standaert & Galanter, 2009).

O gene da COMT possui um polimorfismo funcional codificado pela variação de um único nucleotídeo (G → A) na posição 158. Esta substituição promove a transcrição de diferentes aminoácidos: metionina ou valina (Standaert & Galanter, 2009). Chen et al. (2004) descobriram que a velocidade de degradação da dopamina pela COMT dependia do genótipo da enzima, sendo que indivíduos com o tipo polimórfico val158val metabolizam mais rapidamente a dopamina, enquanto indivíduos met158met têm uma taxa de degradação entre 1/3 a 1/4 menor que o outro genótipo homocigótico. Os indivíduos heterocigotos têm uma taxa de degradação intermediária.

O fato de a COMT ter tipos polimórficos com taxas metabólicas desiguais leva ao surgimento de subgrupos na população com níveis diferentes de dopamina na fenda sináptica. Nos últimos 15 anos este fato vem sendo associado com diferentes perfis cognitivos e emocionais. O alelo de metionina foi relacionado com melhores medidas cognitivas (em especial, funções executivas e memória de trabalho), enquanto o alelo de valina é associado a melhores níveis de regulação emocional (para revisão ver Barnett et al., 2008; Mier et al., 2010).

Apesar do crescente número de estudos na área, pouco se sabe da relação desse polimorfismo com a cognição numérica e seus mecanismos subjacentes em amostras infantis. Um único estudo realizado com adultos relata que indivíduos com pelo menos um

alelo de valina apresentaram maiores níveis de ativação do córtex pré-frontal dorsolateral em comparação com os indivíduos com genótipos de atividade mais baixa da COMT (Met158Met), contudo não houve diferenças comportamentais (Tan et al., 2007). Além disto, a possível relação entre COMT e cognição numérica pode ser pensada a partir das evidências de que a transmissão dopaminérgica está envolvida nos mecanismos de representação de magnitudes (Coull, Cheng & Meck, 2011).

Dessa forma, a partir da identificação desta lacuna na literatura, foi realizada uma pesquisa capaz de investigar influências do polimorfismo val158met da COMT sobre a cognição numérica e os seus mecanismos cognitivos e emocionais subjacentes, acreditando que os dados levantados possam contribuir para o entendimento da aprendizagem matemática e de fatores etiológicos da discalculia do desenvolvimento

### **1.1. Estrutura da dissertação**

Seguindo as recomendações do Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG, esta dissertação será apresentada em formato de artigos científicos:

-O primeiro artigo, “Influência do polimorfismo da COMT no desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho: revisão integrativa”, consiste de uma revisão que teve por objetivo investigar se variações no genótipo da enzima COMT provocam diferentes padrões comportamentais em tarefas de memória de trabalho em amostras de crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos. O estudo será submetido à Revista de Psiquiatria Clínica, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em fevereiro de 2014.

-O segundo artigo é um estudo experimental que averiguou as influências do polimorfismo val158met da COMT sobre a memória de trabalho e a cognição numérica (simbólica e não-simbólica) de crianças entre 8 e 12 anos. O estudo intitulado “Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition” foi publicado na revista *Frontiers in Psychology (Cognition)* em agosto de 2013.

-O terceiro artigo a ser apresentado recebe o nome de “Influência genética sobre aspectos emocionais da aprendizagem da matemática”. Esse último estudo da dissertação investigou como os aspectos emocionais da aprendizagem da matemática

(ansiedade matemática) pode sofrer alguma implicação da variação genotípica da enzima COMT. O trabalho está em fase de finalização e após tradução será submetido a revista *Biological Psychology*.

## 1.2. Referências

- Barnett JH, Scoriels L, Munafo` MR (2008). Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 64: 137-144.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., et al. (2004). Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807-821.
- Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, 36, 3-25.
- Flint, J. (1996). Behavioural phenotypes: a window onto the biology of behaviour. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 37, 355-367.
- Jacobson, C., Shearer, J., Habel, A., Kane, F., Tsakanikos, E., & Kravariti, E. (2010). Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion. *Journal of Intellectual Disabilities Research*, 54, 701-713.
- Karayiorgou, M., Simon, T. J., & Gogos, J. A. (2010). 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 402-416.
- Kuhar, M., Minnemann, K., & Muly, E. C. (2005). Chatecholamines. In G. Siegel, R. W. Albers, S. Brady & D. Price (Eds.) *Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects* (pp. 211-225). San Diego, CA: Academic.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 918-927.
- Simon, T. J., Burg-Malki, M., & Gothelf, D. (2007). Cognitive and behavioral characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In M. M. Mazzocco & J. L. Ross (Orgs.) *Neurogenetic developmental disorders. Variations of manifestation in childhood* (pp. 163-198). Cambridge, MA: MIT Press.
- Standaert, D., & Galanter, J.M. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In D.E. Golan, A.H. Tashjian, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong (Eds.), *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatologia da farmacoterapia* (pp. 166-185). Rio de Janeiro: Nova Guanabara.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V.S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2007). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *Journal of Neuroscience*, 27, 13393-13401.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

O objetivo do presente estudo é investigar a influência dos polimorfismos da Catecol-O-Metiltransferase (COMT) sobre diferentes aspectos da cognição numérica e seus mecanismos subjacentes.

### **2.2. Objetivos Específicos**

(a) Realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de investigar se os tipos polimórficos da COMT se associam a diferenças sobre o desempenho de crianças e adolescentes (entre 6 e 18 anos) em tarefas de memória de trabalho;

(b) Investigar a possível associação da biodisponibilidade de dopamina, operacionalizado pelo polimorfismo da COMT, no desempenho de crianças de 8 a 12 anos em tarefas de memória de trabalho;

(c) Avaliar possíveis diferenças entre os tipos polimórficos da COMT em tarefas numéricas;

(d) Investigar a relação entre biodisponibilidade da dopamina, memória de trabalho e tarefas numéricas simbólicas e não simbólicas;

(e) Averiguar se existe diferença entre os genótipos da COMT em relação ao desempenho matemático e à fatores emocionais da aprendizagem na matemática (ansiedade matemática) considerando possíveis influências do sexo em crianças de 7 a 12 anos;

(f) Investigar quais variáveis, dentre as: descritivas, desempenho matemático e fatores emocionais da aprendizagem da matemática, se relacionam mais fortemente com a ansiedade matemática, também considerando diferentes mecanismos associados pelos sexos masculino e feminino, em crianças de 7 a 12 anos.



### **3. Influência do polimorfismo da COMT no desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho: revisão integrativa**

Annelise Júlio-Costa<sup>1 2</sup>, Ana Carolina de Almeida Prado<sup>2</sup>, Andressa Moreira Antunes<sup>2</sup>,  
Guilherme Wood<sup>4</sup>, Maria Raquel Santos Carvalho<sup>3</sup>, Vitor Geraldi Haase<sup>1 2</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
2. Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
3. Programa de Pós-graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
4. Department of Neuropsychology, Institute of Psychology, Karl-Franzens-University of Graz, Austria

## RESUMO

O polimorfismo da enzima catecol-O-Metiltransferase (COMT) influencia a biodisponibilidade de dopamina no cérebro, especialmente no córtex pré-frontal. Nas últimas décadas esta variação genética tem sido associada a medidas de memória de trabalho. As alterações fisiológicas provocadas pela COMT têm sido relacionadas a diferentes perfis de processamento de informação. O objetivo do presente estudo é investigar, por meio de revisão da literatura, se os tipos polimórficos da COMT tem influência sobre o desempenho de crianças e adolescentes em tarefas de memória de trabalho. Método: Foram pesquisados artigos publicados até agosto de 2013, indexados no PubMed e Lilacs que comparavam medidas comportamentais de memória de trabalho em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos entre os genótipos da COMT. Treze artigos foram selecionados para fazer parte da revisão. Apesar de somente uma minoria dos trabalhos escolhidos apresentar diferenças entre os polimorfismos, não se pode afirmar que tal comparação é negativa, uma vez que não há consistência na análise das variáveis intervenientes na influência da COMT sobre a memória de trabalho de crianças e adolescentes, tais como faixa etária e características neuropsiquiátricas da amostra, organização dos dados genéticos, medida de memória de trabalho e teste estatístico. Novos estudos com melhor controle de variáveis devem ser realizados.

Palavras-chave: Catecol-O-Metiltransferase, COMT, memória de trabalho, criança.

**ABSTRACT:** The enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism influences dopamine bioavailability in the brain, particularly in the prefrontal cortex. In recent decades this genetic variation is associated with measures of working memory. The physiological changes caused by COMT has been associated with different information processing profiles. The aim of this study is to investigate, by means of literature review, if the COMT polymorphic types influence on the children and adolescents performance in working memory tasks. It were investigated articles published until August 2013, indexed in PubMed and Lilacs that compared behavioral measures of working memory in children and adolescents ranging 6-18 years-old between COMT genotypes. Thirteen articles were selected to be part of this review. Although only a minority of selected papers presented differences between polymorphisms, we can not be said that such comparison is negative since there is no consistency in the analysis of intervening variables in the COMT influence on working memory in children and adolescents, such as age and neuropsychiatric characteristics of the samples, organization of genetic data, measure of working memory and statistical testing. Further studies with better control of variables should be realized.

**Keywords:** Catechol O-Methyltransferase COMT, working memory, children



## 4. Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition

Annelise Júlio-Costa<sup>1,2\*</sup>, Andressa M. Antunes<sup>1</sup>, Júlia B. Lopes-Silva<sup>1,2</sup>, Bárbara C. Moreira<sup>3</sup>, Gabrielle S. Vianna<sup>4</sup>, Guilherme Wood<sup>5</sup>, Maria R. S. Carvalho<sup>4,6</sup> and Vitor G. Haase<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Departamento de Psicologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>5</sup> Department of Neuropsychology, Institute of Psychology, Karl-Franzens University of Graz, Graz, Austria

<sup>6</sup> Departamento de Biologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

### Edited by:

Carmelo M. Vicario, University of Queensland, Australia; University of Palermo, Italy

### Reviewed by:

Marian Berryhill, University of Nevada, Reno, USA  
Martin Wiener, George Mason University, USA

### \*Correspondence:

Annelise Júlio-Costa, Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Departamento de Psicologia, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte 31270-901, Brazil  
e-mail: julio.annelise@gmail.com

Catechol-O-methyltransferase (COMT) is an enzyme that is particularly important for the metabolism of dopamine. Functional polymorphisms of COMT have been implicated in working memory and numerical cognition. This is an exploratory study that aims at investigating associations between COMT polymorphisms, working memory, and numerical cognition. Elementary school children from 2th to 6th grades were divided into two groups according to their COMT val158met polymorphism [homozygous for valine allele ( $n = 61$ ) vs. heterozygous plus methionine homozygous children or met+ group ( $n = 94$ )]. Both groups were matched for age and intelligence. Working memory was assessed through digit span and Corsi blocks. Symbolic numerical processing was assessed through transcoding and single-digit word problem tasks. Non-symbolic magnitude comparison and estimation tasks were used to assess number sense. Between-group differences were found in symbolic and non-symbolic numerical tasks, but not in working memory tasks. Children in the met+ group showed better performance in all numerical tasks while val homozygous children presented slower development of non-symbolic magnitude representations. These results suggest COMT-related dopaminergic modulation may be related not only to working memory, as found in previous studies, but also to the development of magnitude processing and magnitude representations.

**Keywords:** catechol-O-methyltransferase, COMT, numerical cognition, non-symbolic magnitude, symbolic magnitude, dopamine

### 4.1. INTRODUCTION

Dopamine, a neurotransmitter of the monoaminergic catecholamine group, is engaged in several brain and cognitive functions. Traditionally, dopamine is implicated in information processing in prefrontal-related working memory tasks (Dickinson and Elvevåg, 2009; Mier et al., 2010). Among other domains, working memory is important for numerical cognition (Geary, 1993; Rotzer et al., 2009; Geary et al., 2012). For this reason, dopamine determines performance in numerical tasks always when working memory is required. Besides general cognitive factors such as working memory, specific cognitive capacities such as symbolic and non-symbolic magnitude representation also determine mathematics abilities (Mazzocco et al., 2011). Interestingly, there is compelling evidence relating basic counting processes to dopamine concentration on the prefrontal cortex (PFC; Allman et al., 2012). Could it then be that a more direct link between dopamine function and math achievement also exists? In case there is a direct connection between dopamine and arithmetic performance, which aspects of numerical processing are more influenced by variability in dopamine bioavailability? In this article, we set out to explore Catechol-O-methyltransferase (COMT) variability

in the population as a clue to disentangle a hypothetical connection between dopamine bioavailability and numerical cognition.

COMT is important to the degradation of several catecholamines, but it is especially relevant to the metabolism of dopamine, as it is responsible for degrading more than 60% of PFC dopamine (Karoum et al., 1994). Thus, COMT polymorphisms allow investigation of interactions between dopaminergic and cognitive functions. The COMT is one of the enzymes that inactivate dopamine in the synaptic cleft (Standaert and Galanter, 2009). A nucleotide substitution (G to A) at codon 158 of the COMT gene creates a functional polymorphic variation (valine158methionine, or just val158met) of this enzyme, which is especially important in the PFC (Weinshilboum et al., 1999). According to Chen et al. (2004), the enzyme met158met has a degradation rate between  $\frac{1}{3}$  and  $\frac{1}{4}$  slower than the enzyme val158val. Individuals who are homozygous for the valine allele (val) have higher COMT activity and lower concentrations of extracellular dopamine. Furthermore, individuals homozygous for the methionine allele (met) tend to have lower levels of COMT activity and, consequently, higher bioavailability of dopamine in the synaptic cleft. Also according to Chen et al. (2004), the

heterozygous polymorphism (val158met) has an intermediate enzyme activity.

Different patterns of information processing have been associated with the val158met COMT polymorphism (Stein et al., 2006). These differences are assumed to reflect variability in dopamine bioavailability at the synaptic cleft in the PFC. Homozygous met158met individuals tend to have what is called in the literature a more “cautious style” of information processing, with better focusing of attention as well as higher working memory capacity (“worrier strategy,” Stein et al., 2006). Otherwise, val158val homozygous individuals are prone to having a more exploratory style, which favors impulsivity and adaptation under stress conditions (“warrior strategy”). A meta-analysis of adult studies showed that there is an association between the COMT genotype and PFC activation, with a moderate to large effect size ( $d = 0.73$ , without evidence for publication bias; Mier et al., 2010). This study also showed that, in addition to exhibiting a lower PFC activation, the methionine allele carriers performed better in working memory tasks, while the valine allele carriers exhibited higher PFC activation levels and worse behavioral performance in these tasks. Although some studies fail to disclose differences between the COMT genotypes on working memory tasks (Mills et al., 2004; Tan et al., 2007; Blanchard et al., 2011; Wardle et al., 2013), meta-analytic evidence is compelling and less biased than the results of single studies.

Research based on child samples is scarce. Some studies support the view that met carriers are favored in working memory tasks, such as demonstrated by Diamond et al. (2004) in children aged between 6 and 14 years old. In addition, COMT has been found to modulate adolescents' behavior on two tasks of working memory (digit span and Corsi blocks), but not on a motor speed measure (Wahlstrom et al., 2007). Other evidence suggests that the association between the COMT polymorphisms and working memory may be moderated by age. Thus, analyzing individuals aged between 6 and 20 years old, Dumontheil et al. (2011) found that polymorphic-related working memory differences were present only in children older than 10 years.

The relevance of working memory for mathematical learning is well-established, regarding both typical and atypical development (Raghubar et al., 2010). As an example, in previous research (Costa et al., 2011), we found that working memory effects on simple word problems were attenuated by including finger gnosis as covariate in the analyses. As finger discrimination abilities presumably enable finger counting, this result may be interpreted in terms of the offloading mechanisms proposed by Alibali and DiRusso (1999, see also Costa et al., 2011). The executive component of working memory is more strongly implicated in math performance than storing mechanisms (Raghubar et al., 2010).

Another important contribution of working memory is related to number transcoding (changing the type of numerical representation, for example: “4” → “four”). Children with higher counting span show superior performance in a numerical transcoding task compared to those with lower span (Camos, 2008). In that study, working memory level was also correlated with the complexity of the items to be transcribed. Another study examining the transcoding abilities of 7-years-old children suggested that visuospatial working memory predicts the performance in

transcoding tasks in the context of German language, in which there is decade-unit inversion in two-digit numbers (Zuber et al., 2009). According to Barrouillet et al. (2004), working memory resources are increasingly required for transcoding complex numbers. Evidence also indicates that transcoding may be performed as a purely algorithmic procedure, not requiring access to semantic representations of magnitude (Deloche and Seron, 1982a,b; Barrouillet et al., 2004).

The connection between the val158met COMT polymorphism, working memory, and mathematical achievement was explored in a study of MRI-related events by Tan et al. (2007). Individuals who carried the valine allele showed higher activation levels of the dorsolateral PFC in comparison to individuals with the met/met COMT genotype even in the absence of differences in behavioral performance. COMT activity levels were positively correlated with the maintenance and processing of information in working memory during mathematical tasks, but not with retrieval operations from long-term memory. These pieces of evidence indicate that individuals with lower dopamine levels (met/met homozygous) can perform the same operations presumably recruiting less working memory resources.

Besides working memory capacity, several other abilities and cognitive representations such as magnitude representation are recruited in number processing and calculation (Prado et al., 2011). The non-symbolic magnitude representation is the capacity to analogically, intuitively, and automatically discriminate, estimate, and compare magnitudes. The non-symbolic magnitude representation can be observed already in infants (Xu et al., 2005) and is very basic (Dehaene, 1992). Operations with non-symbolic magnitudes are executed in an approximate manner. Accuracy of the magnitude representation may be assessed by the Weber fraction (the minimal proportional numerical difference that may be discriminated between two sets of objects), or by the coefficient of variation in estimation of the numerosity of sets (Gilmore et al., 2011). This inverse association between numerical distance and reaction times and error rates is known as the distance effect, and it represents an instantiation of the Weber law (Dehaene, 1989; Dehaene et al., 1990).

A direct link between dopaminergic modulation and magnitude estimation is postulated in the accumulator model (Meck and Church, 1983). This model comes from temporal information processing research (Gibbon, 1977), and was successfully generalized to numerical cognition (Meck and Church, 1983; Dormal and Pesenti, 2012). It proposes the existence of a pacemaker that emits pulses which are gated into an accumulator. The pulse transmission is regulated by two different modes: a counter, when operating in the event mode (numerical estimation) or a clock, when operating in the run mode (time estimation). The accumulator value can be held in working memory and compared to a previous accumulator value stored in reference memory. A decision process determines the appropriate response by discriminating which of the two values is the larger one (Meck and Church, 1983; Allman et al., 2012). Meck and Church (1983) obtained evidence in rodents that learning of numerosity and time estimation have similar psychophysical functions, interfere one with another and are similarly affected by pharmacological manipulations. These results suggest that a common magnitude

processing mechanism underlies time and numerosity estimations (Walsh, 2003; Dormal and Pesenti, 2012).

Meck (2006) showed, in animals that lesions in frontal areas led to selective reduction of the modulatory control of the clock speed, interfering with estimation of duration. Results also indicated that this speed reduction was mediated by dopamine receptors. More precisely, dopamine agonists have a dose-dependent influence on magnitude estimation (Meck and Church, 1987; Lustig and Meck, 2005; Cheng et al., 2008). It was verified that the administration of methamphetamine (a dopamine agonist) produced an overestimation in time and numerical responses of rats. In other words, higher dopamine bioavailability (provoked by the methamphetamine) was associated with a distorted perception of time and numbers in a non-human sample (Meck and Church, 1983). Balci et al. (2013) showed that the COMT polymorphisms that lead to higher prefrontal dopamine resulted in weaker manifestation of memory variability in timed behavior. More specifically, the association between COMT and time comparison has been studied by Wiener et al. (2011), who showed that the COMT polymorphism influences the perception of time magnitude, with individuals with at least one methionine allele presenting a better performance (smaller coefficients of variation). Thus, it is plausible to establish a relationship between COMT and the mechanisms of magnitude representation (Coull et al., 2011).

The role of working memory and magnitude representations in arithmetic learning suggests, therefore that an important source of interindividual variation may be related to COMT polymorphisms. They can have an impact on dopaminergic functions related to working memory and also possibly to magnitude representations. This exploratory study aims at: (1) investigating the influence of dopamine bioavailability, operationalized by means of val158met polymorphism of the COMT enzyme, on the performance of working memory tasks; (2) assessing possible differences between COMT polymorphic groups on numerical tasks; and (3) exploring the interplay between dopamine bioavailability, working memory, and symbolic and non-symbolic numerical tasks. We hypothesize that met carriers will have better performance on numerical tasks requiring working memory abilities due to their higher levels of dopamine in the synaptic cleft. The relevance of COMT polymorphisms for non-symbolic representations is still speculative. However, based on the previously presented evidence, one can argue that met carriers should also have a better performance on basic non-symbolic numerical tasks. Therefore, this study also aims at investigating whether there are group differences in non-symbolic tasks between the different COMT allele combinations. If the effects of COMT on number processing are not completely mediated by working memory capacity, between group differences should remain present in numerical tasks even after removing the impact of working memory capacity.

## 4.2. MATERIALS AND METHODS

### PARTICIPANTS

Two hundred and nineteen school-aged children were recruited from public and private schools from Belo Horizonte, Brazil.

This study was approved by the local research ethics committee. Participation occurred only after informed consent was obtained in written form from parents or the legal representatives, and orally from children. All children had normal intelligence and did not present any major psychiatric or neurological illnesses. Data from 64 children were not included in the analyses, because they did not complete one of the tests ( $n = 33$ ), had a poor  $R^2$  on the fitting procedure to calculate their internal Weber fraction on the non-symbolic comparison task ( $R^2 < 0.2$ ;  $n = 13$ ) and/or were outliers and extreme cases on any of the instruments used ( $n = 18$ ), which might suggest they were not able to solve the task or were not paying adequate attention to it.

The final sample was constituted by 155 children with ages ranging from 8 to 12 years. They were attending elementary school grades ranging from 1st to 6th. Sixty-one children were homozygous for the valine allele (val/val), 18 children were homozygous for the methionine allele (met/met), and 76 children were heterozygous (val/met). No deviations from Hardy-Weinberg Equilibrium were observed in our study ( $\chi^2 = 0.001$ ;  $p > 0.05$ ). Due to the small number of homozygous subjects for the methionine allele, we divided the sample into two broader groups: (a) children homozygous for the valine allele (thereafter val/val,  $n = 61$ ); and, (b) children with at least one methionine allele (thereafter met+,  $n = 94$ ). These two groups were matched by age, grade, sex and intelligence (all  $p > 0.05$ ). Only 7% of the final sample was left-handed. Demographic data are described in Table 1.

### 4.2.2. GENETIC ANALYSIS

Ten milliliters of peripheral blood samples were collected and DNA was extracted with proteinase K digestion followed by a saline precipitation protocol (Miller et al., 1988). DNA samples were quantified using an optical absorbance spectrophotometer. COMT val158met polymorphism was genotyped with tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR), as described in the literature (Ruiz-Sanz et al., 2007). ARMS-PCR reactions contained 200–400 ng of genomic DNA, 0.1  $\mu$ M of P1 primer, 0.05  $\mu$ M of P2 primer, 0.75  $\mu$ M of P3 primer, 0.1  $\mu$ M of P4 primer, 0.5  $\mu$ M of dNTPs, 5% DMSO, and 0.1 U *Taq* DNA polymerase in a 20  $\mu$ L final volume. The PCR cycling program included an initial denaturation step at 94°C for 4 min, followed by 30 cycles of denaturation at 94°C for 30 s, annealing at 58°C for 30 s, and extension at

**Table 1 | Descriptive data of the sample distribution according to COMT genotype.**

	val/val	met+	$\chi^2$	df	P
N	61	94	–	–	–
Sex (% female)	59.00	59.60	<0.01	1	0.95
	Mean (SD)	Mean (SD)	t	df	P
Age (years)	9.61 (1.20)	9.81 (1.10)	–1.08	153	0.28
Raven (z-score)	0.43 (0.75)	0.52 (0.70)	–0.82	153	0.41

72°C for 45 s, which was followed by last extension step extension at 72°C for 5 min. ARMS-PCR products were resolved electrophoretically on 6% polyacrylamide gels, stained with silver nitrate. This ARMS-PCR amplification system may produce three amplicons. A 626 bp amplicon is produced by amplification of P1 and P2 primer pair, functions as an intratube PCR control, and is expected to amplify in every sample containing human DNA. A 222 bp amplicon is produced by the amplification with P1 and P4 primer pair and corresponds the met allele. A 451 bp amplicon is produced by the amplification with P2 and P3 primer pair corresponds to the val allele. Approximately, 20% of the amplification reactions were confirmed by restriction with the enzyme *Hsp92II*.

#### PROCEDURE

The data collection occurred in the children's schools and was divided in three distinct phases. The first phase was conducted in group. Children were tested using an intelligence test (Raven's Colored Progressive Matrices) and the Arabic number writing task. Afterwards, parents or the legal representatives were invited to their children's schools. In this occasion, biological sample collection (peripheral blood) was performed. The third phase was the individual neuropsychological assessment. Children were tested in a quiet room in their own schools using paper and pencil neuropsychological tasks, the only exceptions being the non-symbolic numerical tasks, which were presented in a 15.4 inches laptop.

#### INSTRUMENTS OF NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT

##### *Raven's colored progressive matrices*

General intelligence was assessed with the age-appropriate Brazilian version of Raven's Colored Matrices (Angelini et al., 1999). The z-scores were calculated based on the manual's norms.

##### *Digit span*

Verbal short-term and working memory were assessed with the Brazilian WISC-III Digits subtest (Figueiredo, 2002). Performance in the forward order was considered a measure of phonological short-term memory and the backward order was used to assess verbal working memory (Figueiredo and Nascimento, 2007). We evaluated the total score (correct trials  $\times$  span) in the forward and the backward orders (Kessels et al., 2000).

##### *Corsi blocks*

This test is a measure of the visuospatial component of short-term and working memory. It is constituted by a set of nine blocks which are tapped, in a certain sequence, by the examiner and this child must repeat the same sequence. The test starts with sequences of two blocks and can reach a maximum of nine blocks. We used the forward and backward Corsi span tasks according to Kessels et al. (2000). In the forward condition, the child is instructed to tap the blocks on the same order as the examiner, in the backward condition, in the inverse order. We evaluated span in each condition.

##### *Arithmetic word problems*

Twelve arithmetical word problems were presented to the child on a sheet of paper while the examiner read them aloud simultaneously to avoid reading proficiency bias. There were six addition and six subtraction items, all of them with single-digit operands and results ranging from 2 to 9 (e.g., "Annelise has 9 cents. She gives 3 to Andressa. How many cents does Annelise have now?"). The child had to solve the problems mentally and write the answer down in the Arabic format as quickly as possible. Cronbach's  $\alpha$  of this task was 0.83 (Costa et al., 2011). We computed the total correct response in the task.

##### *Arabic number writing task (Verbal to Arabic transcoding task)*

This is a symbolic task on which children were instructed to write the Arabic form of dictated numbers. This task is constituted by 40 items, up to 4 digits (3 one-digit numbers, 9 two-digit numbers, 10 three-digit numbers, and 18 four-digit numbers). The percentage of the correct responses in the task was computed. The internal consistency of this task is 0.96 (KR-20) (Lopes-Silva, 2013).

##### *Arabic number reading task (Arabic to verbal transcoding task)*

Twenty eight Arabic numbers printed in a booklet were presented one at a time, to the children, who were instructed to read them aloud. The item set consists of numbers up to 4 digits (3 one-digit numbers, 9 two-digit numbers, 8 three-digit numbers, and 8 four-digit numbers). The total correct response was computed. The internal consistency of the task was 0.90 (KR-20 formula) (Lopes-Silva, 2013).

##### *Non-symbolic magnitude estimation task*

In the non-symbolic magnitude estimation task, participants were asked to estimate with a verbal response the quantity of dots presented on the computer screen. Black dots were presented on a white circle over a black background. Numerosities were 1, 2, 3, 4, 5, 10, 16, 24, 32, 48, 56, or 64 dots. Each numerosity was presented 5 times, each time in a different configuration and in such a way that the same numerosity never appeared in consecutive trials. The task comprised 60 testing trials. The maximum stimulus presentation time was 1000 ms, fast enough to avoid counting. Inter-trial interval was 700 ms. As soon as the child responded, the examiner, who was sitting next to the child, pressed the spacebar on the keyboard and typed the child's answer. Between each trial, a fixation point appeared on the screen for 500 ms—a cross, printed in white, with 3 cm in each line (see Figure 1A). As a measure of non-symbolic magnitude representation acuity, we calculated the mean coefficient of variation (estimation cv mean) of the numbers ranging from 10 to 64 of the responses for each child (Pinheiro-Chagas, 2012). Numbers between 1 and 5 were not included in the analyses because they are on the subitizing range, which require an exact access to non-symbolic magnitude and it is not on the scope of the present work.

##### *Non-symbolic magnitude comparison task*

In the non-symbolic magnitude comparison task, the participants were instructed to compare two simultaneously presented sets of dots, indicating which one contained the larger number. Black dots were presented on a white circle over a black background.

On each trial, one of the two white circles contained 32 dots (reference numerosity) and the other one contained 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, or 44 dots. Each magnitude of dot sets was presented eight times. The task comprised 8 learning trials and 64 experimental trials. Perceptual variables were varied such that in half of the trials individual dot size was held constant, while in the other half the size of the area occupied by the dots was held constant (see exact procedure descriptions in Dehaene et al., 2005). Maximum stimulus presentation time was 4000 ms, and inter-trial interval was 700 ms. Before each trial, a fixation point appeared on the screen—a cross, printed in white, with 30 mm in each line. If the child judged that the right circle presented more dots, a predefined key localized in the right side of the keyboard should be pressed with the right hand. On the contrary, if the child judged that the left circle contained more dots, then, a predefined key on the left side had to be pressed with the left hand (Costa et al., 2011; see Figure 1B). As a measure of the acuity of the ANS, the internal Weber fraction (thereafter  $w$ ) was calculated for each child individually. The proportion of responses in which the target was considered to be larger than the reference was determined for each numerical ratio tested. The proportion of these responses obtained for each ration were plotted and a Log-Gaussian predictor was estimated. The  $R^2$  obtained for each child was used as a reference for the individual goodness-of-fit. Children with  $R^2 < 0.2$  were excluded from all further analyses. The slope of the Log-Gaussian corresponds to  $w$  (Dehaene, 2007), and describes the amount by which one would need to change a particular target

in order for a given participant to correctly detect that it is larger than the reference on 75% of the trials (Piazza and Dehaene, 2004).

4.3.

RESULTS

Analyses of variance (ANOVA) were run to identify significant group differences between met+ and val/val groups regarding working memory and numerical abilities. To investigate the extent to which the Weber fraction ( $w$ ) and the mean coefficient of variation from the non-symbolic magnitude estimation task (cv mean) contributed to these group differences, ANCOVA models including these two variables as covariates were calculated. Analyses in which these non-symbolic magnitude processing tasks removed group differences were interpreted as indicative of a specific influence of non-symbolic magnitude representations on other numerical and arithmetic processes.

Even though there was no statistical difference between groups regarding age ( $p = 0.28$ ), after calculating the effect size of this difference ( $d = 0.18$ ) we included age as a covariate in all further analyses. Generally, all results remained qualitatively unchanged, independently of age being statistically controlled or not. Therefore, we decided to focus only on the one-factor ANOVA. We also examined the correlations between all numerical tasks for each of the allelic groups separately. We considered  $p$ -values below 0.05 as being significant.

COMT POLYMORPHISMS AND WORKING MEMORY

No group difference between val/val and met+ groups was observed in working memory tasks ( $p \geq 0.15$ ). We compared the groups with a series of ANOVAs on Corsi Blocks and Digits Span and all  $F$  tests were lower than 1.00 [with the exception of Digit Span forward, on which  $F_{(153)} = 2.12$ ] and all the effect sizes were significantly small ( $\eta^2 \leq 0.01$ ).

COMT POLYMORPHISMS AND NUMERICAL AND ARITHMETIC TASKS

Our second main goal was to investigate if there were any group differences in numerical tasks. Results of group comparisons are depicted in Table 2.

Statistically significant differences between val/val and met+ were found in all numerical tasks. Children in the met+ group presented superior performance in all numerical and arithmetical tasks (Table 2). After controlling for the impact of  $w$  in ANCOVA models, all comparisons remained significant, with the exception

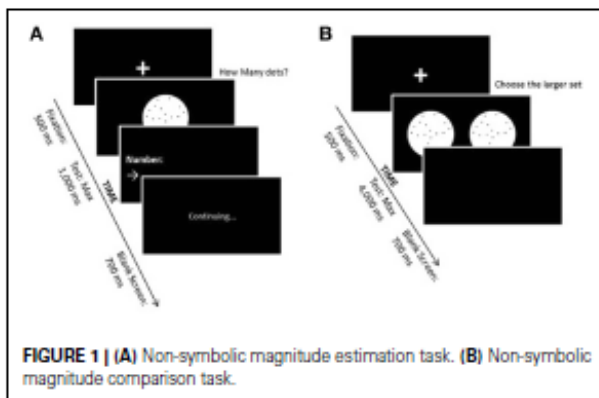


FIGURE 1 | (A) Non-symbolic magnitude estimation task. (B) Non-symbolic magnitude comparison task.

Table 2 | Analysis of variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) of the numerical tasks.

Tasks	val/val (n = 61)	met+ (n = 94)	ANOVA			ANCOVA (Covariate: Weber fraction)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	F	p	$\eta^2$	F	p	$\eta^2$
Arithmetic word problems	9.15 (2.57)	9.91 (1.98)	4.38	0.04	0.03	2.97	0.09	0.02
Arabic number reading task	25.97 (3.15)	27.15 (1.75)	8.98	<0.01	0.06	6.94	0.01	0.04
Arabic number writing task	0.85 (0.22)	0.95 (0.08)	15.64	<0.01	0.09	12.11	<0.01	0.07
Non-symbolic magnitude comparison task ( $w$ )	0.31 (0.16)	0.26 (0.10)	6.13	0.01	0.04	–	–	–
Non-symbolic magnitude estimation task (cv mean)	0.19 (0.07)	0.17 (0.06)	4.65	0.03	0.03	1.96	0.16	0.01



of arithmetic word problems and estimation cv mean (Table 2). Although not significant, it is important to note that the effect sizes associated with these two comparisons were moderate or small and that after removing the effect of the non-symbolic magnitude estimation (cv mean) the effect sizes remained roughly unchanged.

Moreover, the between-group differences in arithmetic word problems and *w* disappeared [ $F_{(152)} = 2.50, p = 0.12, \eta^2 = 0.02$ ;  $F_{(152)} = 3.41, p = 0.07, \eta^2 = 0.02$ , respectively] when cv mean was the covariate. One can infer that both *w* and cv mean are functionally associated: the difference on *w* disappears when cv mean is used as a covariate and vice versa.

Finally, group differences in the Arabic number reading and Arabic number writing tasks also remained significant [ $F_{(152)} = 6.13, p = 0.01, \eta^2 = 0.04$ ;  $F_{(152)} = 11.45, p \leq 0.001, \eta^2 = 0.07$ , respectively] when cv mean was the covariate. This suggests that differences in transcoding skills between val/val and met+ cannot be attributed to the effect of non-symbolic magnitude representations.

To further explore the association between COMT polymorphisms, working memory and numerical achievement, we investigated the correlation between these variables in each group separately. The section above the diagonal refers to the met+ group (gray background) whereas the one below the diagonal concerns the correlation values of the val/val group (Table 3). Significant correlations were found in both groups. Arabic number reading, Arabic number writing and arithmetic word problems correlated with each other (Table 3). Moreover, digit span backward correlated with Arabic number reading task, Arabic number writing task and non-symbolic magnitude estimation task. Corsi blocks backward presented significant correlations to Arabic number writing task. Regarding the non-symbolic tasks, the magnitude estimation task correlated with the magnitude comparison task and with arithmetic word problems.

Similar correlation patterns were observed in the val/val and met+ groups. At first, the correlation patterns found in met

carriers were analyzed. Inspection of Table 3 (upper diagonal) reveals that digit span backward did not correlate with the non-symbolic magnitude comparison task. All of numerical tasks correlated with each other, with the exception of Arabic number reading that did not correlate to *w* nor to estimation cv mean and the Arabic number writing task did not correlate to estimation cv mean. Surprisingly, there was a significant correlation between Arabic number writing task and *w*.

Children with the val/val genotype presented a different pattern of correlations (lower diagonal of Table 3). Arabic number reading, Arabic number writing and arithmetic word problems tasks presented significant correlations with non-symbolic magnitude estimation task, but did not correlate with the non-symbolic magnitude comparison task. All of these symbolic numerical tasks also correlated with digit span and Corsi blocks (backward orders), with except for the arithmetic word problems.

In summary, in both groups, Arabic number reading, Arabic number writing, and arithmetic word problems that rely more strongly on working memory, presented significant correlations with digit span and Corsi blocks backward. In general, both val/val and met+ groups presented a very distinctive pattern of correlations and only in the met+ group all of these numerical tasks were correlated to the non-symbolic ones.

#### DISCUSSION 4.4.

In the present study the association between COMT genotypes in val158met polymorphism and numerical cognition was examined in school-aged children. Our results can be summarize as follows: (1) Children with at least one met allele (met+) showed better performance in numerical tasks when compared to children with val/val genotype. Numerical tasks encompassed simple operations (arithmetical word problems), transcoding (Arabic number reading and Arabic number writing tasks) and non-symbolic magnitude processing. Effect sizes of these difference were moderate or small, but these results were in accordance to what was expected, since the groups were stratified using a single gene as criterion; (2) when Weber fraction (*w*) was entered as a

**Table 3 | Correlations between the neuropsychological measures of met group in the upper diagonal (gray back ground) and val/val group in the lower diagonal (white background).**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Raven (z-score)	1	-0.03	<b>0.23*</b>	0.07	<i>0.30**</i>	-0.15	0.02	0.12	-0.04	-0.09
2. Digit span (forward)	0.15	1	<b>0.27*</b>	0.06	<i>0.23*</i>	0.07	<b>0.27**</b>	0.39**	-0.23*	-0.02
3. Digit span (backward)	<b>0.36**</b>	<b>0.38**</b>	1	-0.06	<i>0.29**</i>	<b>0.22*</b>	<b>0.31**</b>	0.42**	-0.13	<b>-0.24*</b>
4. Corsi blocks (forward)	0.17	0.21	0.22	1	<b>0.22*</b>	0.10	0.07	0.07	0.04	0.07
5. Corsi blocks (backward)	-0.01	0.04	0.20	<b>0.41**</b>	1	0.16	<b>0.25*</b>	0.33**	-0.24*	-0.26*
6. Arabic number reading task	<i>0.27*</i>	0.15	<b>0.29*</b>	0.31*	0.25*	1	<b>0.61**</b>	<b>0.34**</b>	-0.12	-0.05
7. Arabic number writing task	0.17	<b>0.26*</b>	<b>0.34**</b>	0.24	<b>0.38**</b>	<b>0.79**</b>	1	<b>0.49**</b>	-0.29**	-0.09
8. Arithmetic word problems	0.19	0.21	0.23	0.09	0.14	<b>0.49**</b>	<b>0.53**</b>	1	-0.31	<b>-0.24**</b>
9. Non-symbolic magnitude comparison task ( <i>w</i> )	-0.09	-0.23	-0.24	-0.23	-0.14	-0.14	-0.16	-0.01	1	<b>0.35**</b>
10. Non-symbolic magnitude estimation task (cv mean)	-0.28	-0.21	<b>-0.37**</b>	-0.11	-0.06	-0.42**	-0.46**	<b>-0.25*</b>	<b>0.31*</b>	1

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ . Correlations shown in *italics* were significant in the group being analyzed, but not in the other one, while correlations in **bold** were significant in both groups.

covariate in the group comparison analyses, differences on simple arithmetic word problems and on the coefficient of variation in non-symbolic estimation were no longer significant (corresponding results were also obtained when the influence of the coefficient of variation in non-symbolic estimation was removed); and (3) contrary to expectations, groups performed equally in the working memory tasks. In the following, these results will be discussed in further detail.

### COMT AND NON-SYMBOLIC NUMERICAL PROCESSING

Our most important result is the difference between COMT val/val and met+ groups regarding both numerical non-symbolic measures (non-symbolic magnitude comparison task and non-symbolic magnitude estimation task). This suggests a direct link between dopamine regulation and magnitude processing mechanisms that is independent from working memory capacity. Results are better contextualized in terms of the accumulator model (Meck and Church, 1983). The accumulator model assumes that dopamine modulates at least two mechanisms involved in non-symbolic number processing: working memory and clock speed (for run mode) or counter (for event mode). Research has traditionally focused on the role of val158met COMT polymorphism in working memory variability (Mier et al., 2010). For the first time, we obtained evidence that COMT-related variability, probably related to dopaminergic mechanisms, may be more directly involved with magnitude processing. Variations in dopamine bioavailability alter the clock speed, and could affect the precision with which magnitude estimations and comparisons are performed. The present results are in line with those reported by Wiener et al. (2011), who found that individuals homozygous for valine allele presented higher coefficients of variation in a time comparison task (supra-second) compared to individuals with at least one methionine allele. The present results also indicate that val homozygous presented poorer acuity in the non-symbolic magnitude comparison task, as shown by their larger Weber fraction values. Besides that, mathematical learning disabilities can be thought as a model to this relationship between time and magnitude. The deficit that these children show in non-symbolic number tasks has already been well-described (Piazza et al., 2010; Costa et al., 2011; Mazzocco et al., 2011; Mejias et al., 2011). Furthermore, a recent paper has shown that children with mathematical learning disabilities also present poorer temporal estimation when compared to typical peers (Hurks and van Loosbroek, 2012). Therefore, both time and quantity modalities seem to be associated to specific COMT polymorphisms, as predicted by the accumulator model (Meck and Church, 1983).

The present results also suggest that children in the met+ group had a more accurate non-symbolic magnitude representations. Val/val carriers had higher Weber fraction values which means that they are less able to discriminate accurately between magnitudes. In a similar way, children with learning disability also showed higher Weber fraction values (Piazza et al., 2010; Costa et al., 2011; Mazzocco et al., 2011). In contrast, better performance on non-symbolic numerical tasks has been associated with better performance in mathematical tasks in previous studies (Halberda et al., 2008). We found that Weber fraction has an impact in arithmetic word problems but not in the transcoding

tasks (Arabic number reading task and Arabic number writing task): the more accurate in their non-symbolic skills the subject is, the better is the performance on the arithmetic word problems. These results are in line with the Barrouillet et al. (2004) that claims that transcoding abilities are asemantic, which means they do not require access to magnitude representations. However, this does not happen with the arithmetic word problems, which comprise only single-digit numbers and probably automatically access the magnitudes they represent. Available evidence shows that in early stages of development, when they are learning to perform single digit operations, children extensively activate prefrontal and intraparietal areas. As proficiency is acquired and operations are progressively automatically solved as arithmetic facts, the activation focus shifts from the prefrontal and intraparietal sulcus to the angular gyrus (Rivera et al., 2005). Intraparietal activation levels during single-digit arithmetic are also predictive of math performance in high school students (Price et al., 2013).

The similar results obtained when we controlled for the influence of both non-symbolic magnitude comparison and estimation suggest that these two skills interchangeably influence performance on arithmetic problems, but not on transcoding tasks. This indicates that these two measures tap a common non-symbolic (analogic) construct. However, as correlations between Weber fraction and the coefficient of variation in estimation were significant but of low magnitude (Table 3), other sources of variance may influence performance in these tasks. Although both tasks are used to access non-symbolic magnitudes, they may also recruit other cognitive components (Gilmore et al., 2011). One difference could be related to the connection to symbolic representations, more salient in the estimation task. In the context of developmental dyscalculia, Rousselle and Noël (2007; Noël and Rousselle, 2011) have suggested a distinction between deficits in non-symbolic representations and deficits in symbolic to non-symbolic access or mapping mechanisms. Performance in these two kinds of tasks is, for example, dissociable in children with math learning disability (see also Mejias et al., 2011). Some authors claim that children with developmental dyscalculia experience more difficulties in the symbolic than in the non-symbolic tasks (Rousselle and Noël, 2007; Mejias et al., 2011). In the case of our results, this could mean that val-val individuals' performance in the estimation task improves comparatively less in comparison to met+ individuals because it is a more complex task due to its symbolic requirements.

### COMT AND WORKING MEMORY

Although some studies describe differences in working memory tasks between groups of COMT polymorphisms (Goldberg et al., 2003; Mattay et al., 2003), these results are not consistently reported in the literature (Tan et al., 2007; Blanchard et al., 2011; Wardle et al., 2013), especially for children (Diamond et al., 2004; Mills et al., 2004; Wahlstrom et al., 2007). Distinct arguments may help to explain why working memory performance did not differ across COMT polymorphic groups. The first one regards single nucleotide polymorphism effects and the different approaches the authors organize genetic data (see review in Mier et al., 2010). Some studies compare all three genotypes (val/val, val/met, and met/met) and other consider a genetic dominance as we did in the

present study (val/val vs. met carriers or met/met vs. val carriers). Secondly, tasks vary from one study to the other. In our study we use digit span and Corsi blocks, but most of the previous research use the n-back paradigm that demands more “storage” capacity in contrast of the “manipulation” capacity required by our tasks. Bruder et al. (2005) proposed that these two kinds of abilities may not involve the same circuitry in PFC. As suggested by Wardle et al. (2013), some working memory tasks may be more sensitive to COMT effects than other ones. Thirdly, the study that found differences between groups using the same tasks as in our study investigated an adolescent sample (age ranging between 9 and 17) (Wahlstrom et al., 2007) and just ¼ of our sample was older than 10 years old. In this way, the results are not easily comparable. Moreover, Dumontheil et al. (2011) showed that the difference favoring met allele emerges only after 10 years of age, what can easily be conciliated with our results. At last, also consistent with our results is the finding reported in many studies, which were not able to observe behavioral effects in working memory tasks, but obtained significant differences in brain activation patterns of individuals with COMT polymorphisms (Meyer-Lindenberg et al., 2006; Caldú et al., 2007; Tan et al., 2007).

#### THE INTERPLAY OF COMT, WORKING MEMORY, AND SYMBOLIC NUMERICAL PROCESSING

In the present study, differences between polymorphisms arose in transcoding tasks, which knowingly require working memory resources. It is one of the cognitive mechanisms most consistently associated with Arabic number writing (Barrouillet et al., 2004; Camos, 2008). According to Barrouillet et al. (2004), verbal working memory plays a central role in the management of the slots to be filled during the transcoding procedure and this relationship is even more pronounced in more complex numbers (such as 4 digit-numbers with an internal zero, e.g., 6047). Camos (2008) also claims that working memory load is crucially involved in the acquisition of more complex transcoding rules. In her study, it was found that children with higher working memory span presented less transcoding errors, especially the ones related to the knowledge of place-value concept. Even though we did not find group differences in our working memory tasks, one can assume that underlying differences on this skill between COMT polymorphisms might play a role in the variability on

the transcoding tasks. One possible explanation is that some previous studies that found association between working memory and transcoding skills used different measures, such as dual tasks (Camos, 2008), while our measures of working memory are associated with storage and manipulation of verbal as well as spatial information. Zuber et al. (2009) found an association between Corsi blocks and number writing performance. That study was conducted in German speaking children and thus this association is possibly due to the spatial demands related to the inversion rule in German language.

In the arithmetic word problems task, we also found differences between groups. Methionine carriers children had a better performance in the arithmetic word problem task. As we did not find polymorphic group differences regarding working memory tasks, the group effect on arithmetic word problems could be explained in terms of differing activation patterns of non-symbolic magnitude representations as discussed above.

In conclusion, these findings suggest that dopaminergic mechanisms may be implicated in numerical magnitude processing. Significant differences between children with val/val vs. met+ genotypes were also detected on aspects of arithmetic achievement that demand more non-symbolic magnitude processing, such as single-digit arithmetic word problems. Our results suggest that COMT-related dopaminergic mechanisms are implicated not only on working memory-related arithmetic performance, as previously shown (Tan et al., 2007), but also on non-symbolic magnitude processing. Further investigation is necessary to clarify the association between COMT polymorphisms, working memory, and numerical cognition.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank to the children, their parents, and also to the principals of the schools for taking part in this research. This research was granted by CAPES/DAAD Probral Program, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 307006/2008-5, 401232/2009-3), and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, APQ-02755-SHA, APQ-03289-10). Vitor G. Haase and Maria Raquel Santos Carvalho are supported by a CNPq fellowships (308157/2011-7 and 307975/2010-0, respectively). Guilherme Wood is supported by a FWF research project (nr. P22577).

#### 4.5. REFERENCES

- Alibali, M. W., and DiRusso, A. A. (1999). The function of gesture in learning to count: more than keeping track. *Cogn. Dev.* 14, 37–56. doi: 10.1016/S0885-2014(99)80017-3
- Allman, M. J., Pelphrey, K. A., and Meck, W. H. (2012). Developmental neuroscience of time and number: implications for autism and other neurodevelopmental disabilities. *Front. Integr. Neurosci.* 6:7. doi: 10.3389/fnint.2012.00007
- Angelini, A. L., Alves, I. C. B., Custódio, E. M., Duarte, W. F., and Duarte, J. L. M. (1999). *Matrizes Progressivas Coloridas de Raven: Escala Especial Manual*. São Paulo: CETEPP.
- Balci, E., Wiener, M., Cavdaroglu, B., and Coslett, B. H. (2013). Epistasis effects of dopamine genes on interval timing and reward magnitude in humans. *Neuropsychologia* 51, 293–308. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.002
- Barrouillet, P., Camos, V., Perruchet, P., and Seron, X. (2004). ADAPT: a developmental, asemantic, and procedural model for transcoding from verbal to Arabic numerals. *Psychol. Ver.* 111, 368–394.
- Blanchard, M. M., Chamberlain, S. R., Roiser, J., Robbins, T. W., and Müller, U. (2011). Effects of two dopamine-modulating genes (DAT1 9/10 and COMT Val/Met) on n-back working memory performance in healthy volunteers. *Psychol. Med.* 41, 611–618. doi: 10.1017/S003329171000098X
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol. Psychiatry* 58, 901–907. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.010
- Caldú, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, L., Bargalló, N., Jurado, M. A., et al. (2007). Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage* 37, 1437–1444. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.021
- Camos, V. (2008). Low working memory capacity impedes both efficiency and learning of number transcoding in children. *J. Exp. Child Psychol.* 99, 37–57. doi: 10.1016/j.jecp.2007.06.006
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., et al. (2004). Functional analysis

- of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (comt): effects on mrna, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 807–821. doi: 10.1086/425589
- Cheng, R. K., MacDonald, C. J., Williams, C. L., and Meck, W. (2008). Prenatal choline supplementation alters the timing, emotion, and memory performance (TEMP) of adult male and female rats as indexed by differential reinforcement of low-rate schedule behavior. *Learn. Mem.* 15, 153–162. doi: 10.1101/lm.729408
- Costa, A. J., Silva, J. B. L., Chagas, P. P., Krinzinger, H., Lonneman, J., Willmes, K., et al. (2011). A hand full of numbers: a role for offloading in arithmetics learning? *Front. Psychol.* 2:368. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00368
- Coull, J. T., Cheng, R. K., and Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36, 3–25. doi: 10.1038/npp.2010.113
- Dehaene, S. (1989). The psychophysics of numerical comparison: a re-examination of apparently incompatible data. *Percept. Psychophys.* 45, 557–566. doi: 10.3758/BF03208063
- Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition* 44, 1–42. doi: 10.1016/0010-0277(92)90049-N
- Dehaene, S. (2007). “Symbols and quantities in parietal cortex: elements of a mathematical theory of number representation and manipulation,” in *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition: Attention and Performance*, eds P. Haggard, Y. Rossetti, and M. Kawato (Cambridge, UK: Oxford University Press), 527–574.
- Dehaene, S., Dupoux, E., and Mehler, J. (1990). Is numerical comparison digital? Analogical and symbolic effects in two-digit number comparison. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 16, 626–641. doi: 10.1037/0096-1523.16.3.626
- Dehaene, S., Izard, V., and Piazza, M. (2005). Control over non-numerical parameters in numerosity experiments. Available online at: www.unicon.org. Last accessed Jun 06, 2013.
- Deloche, G., and Seron, X. (1982a). From one to 1: an analysis of transcoding process by means of neuropsychological data. *Cognition* 12, 119–149. doi: 10.1016/0010-0277(82)90009-9
- Deloche, G., and Seron, X. (1982b). From three to 3: a differential analysis of skills in transcoding quantities between patients with Broca's and Wernicke's Aphasia. *Brain* 105, 719–733. doi: 10.1093/brain/105.4.719
- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., and Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am. J. Psychiatry* 161, 125–132. doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.125
- Dickinson, D., and Elvevåg, B. (2009). Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience* 164, 72–87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.014
- Dormal, V., and Pesenti, M. (2012). “Processing magnitudes within the parietal cortex,” in *Horizons in Neuroscience Research*, Vol. 8, eds A. Costa and E. Villalba (New York, NY: Nova Science Publishers), 107–140.
- Dumontheil, I., Roggeman, C., Ziermans, T., Peyrard-Janvid, M., Mattsson, H., Kere, J., et al. (2011). Influence of the COMT genotype on working memory and brain activity changes during development. *Biol. Psychiatry* 70, 222–229. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.027
- Figueiredo, V. L. M. (2002). *WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. Manual Adaptação e Padronização Brasileira*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Figueiredo, V. L. M., and Nascimento, E. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia Teoria e Pesquisa* 23, 313–318. doi: 10.1590/S0102-37722007000300010
- Geary, D. C. (1993). Mathematical disabilities: cognitive, neuropsychological, and genetic components. *Psychol. Bull.* 114, 345–362. doi: 10.1037/0033-2909.114.2.345
- Geary, D. C., Hoard, M. K., and Nugent, L. (2012). Journal of Experimental Child Independent contributions of the central executive, intelligence, and in-class attentive behavior to developmental change in the strategies used to solve addition problems. *J. Exp. Child Psychol.* 113, 1–17. doi: 10.1016/j.jecp.2012.03.003
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychol. Rev.* 84, 279. doi: 10.1037/0033-295X.84.3.279
- Gilmore, C., Attridge, N., and Inglis, M. (2011). Measuring the approximate number system. *Q. J. Exp. Psychol.* 64, 2099–2109. doi: 10.1080/17470218.2011.574710
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Scheidel, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., et al. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 889. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.889
- Halberda, J., Mazocco, M. M., and Feigenson, L. (2008). Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature* 455, 665–668. doi: 10.1038/nature07246
- Hurks, P. P., and van Loosbroek, E. (2012). Time Estimation deficits in childhood mathematics difficulties. *J. Learn. Disabil.* doi: 10.1177/0022219412468161. [Epub ahead of print].
- Karoum, E., Chrapusta, S. J., and Egan, M. F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J. Neurochem.* 63, 972–979. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63030972.x
- Kessels, R. P. C., Van Zandvoort, M. J. E., Kapelle, L. J., Postma, A., and De Haan, E. H. (2000). The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. *Appl. Neuropsychol.* 7, 252–258. doi: 10.1207/S15324826AN0704\_8
- Lopes-Silva, J. B. (2013). *O papel da Consciência Fonêmica Como Mecanismo Cognitivo Subjacente ao Processamento Numérico*. Unpublished Master Dissertation, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Lustig, C., and Meck, W. H. (2005). Chronic treatment with haloperidol induces working memory deficits in feedback effects of interval timing. *Brain Cogn.* 58, 9–16. doi: 10.1016/j.bandc.2004.09.005
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., et al. (2003). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 6186–6191. doi: 10.1073/pnas.0931309100
- Mazzocco, M. M. M., Feigenson, L., and Halberda, J. (2011). Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia). *Child Dev.* 82, 1224–1237. doi: 10.1111/j.1467-8624.2011.01608.x
- Meck, W. H. (2006). Frontal cortex lesions eliminate the clock speed effect of dopaminergic drugs on interval timing. *Brain Res.* 1108, 157–167. doi: 10.1016/j.brainres.2006.06.046
- Meck, W. H., and Church, R. M. (1983). A mode-control model of counting and timing processes. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 9, 320–334. doi: 10.1037/0097-7403.9.3.320
- Meck, W. H., and Church, R. M. (1987). Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behav. Neurosci.* 101, 457–464. doi: 10.1037/0735-7044.101.4.457
- Mejias, S., Mussolin, C., Rousselle, L., Grégoire, J., and Noël, M. P. (2012). Numerical and nonnumerical estimation in children with and without mathematical learning disabilities. *Child Neuropsychol.* 18, 550–575. doi: 10.1080/09297049.2011.625355
- Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholz, J., et al. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol. Psychiatry* 11, 867–877. doi: 10.1038/sj.mp.4001860
- Mier, D., Kirsch, P., and Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 15, 918–927. doi: 10.1038/mp.2009.36
- Miller, S. A., Dykes, D. D., and Polesky, H. E. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16, 1215.
- Mills, S., Langley, K., Van Den Bree, M., Street, E., Turic, D., Owen, M. J., et al. (2004). No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry* 4:15. doi: 10.1186/1471-244X-4-15
- Noël, M. P., and Rousselle, L. (2011). Developmental changes in the profiles of dyscalculia: an explanation based on a double exact-and-approximate number representation model. *Front. Hum. Neurosci.* 5:165. doi: 10.3389/fnhum.2011.00165
- Piazza, M., and Dehaene, S. (2004). “From number neurons to mental arithmetic: the cognitive neuroscience of number sense,” in *The Cognitive Neurosciences, 3<sup>rd</sup> Edn.*, ed M. Gazzaniga (Cambridge, MA: MIT Press), 865–877.
- Piazza, M., Facoetti, A., Trussardi, A. N., Berteletti, L., Conte, S., Lucangeli, D., et al. (2010). Developmental trajectory of number acuity reveals a severe

impairment in developmental dyscalculia. *Cognition* 116, 33–41.

Pinheiro-Chagas, P. (2012). *In How Many Ways is the Approximate Number System Associated with Mathematics Achievement? The Contributions of Nonsymbolic Comparison, Magnitude Estimation and Approximate Calculation*. Unpublished Master Dissertation, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

Prado, J., Mutreja, R., Zhang, H., Mehta, R., Desroches, A. S., Minas, J. E., et al. (2011). Distinct representations of subtraction and multiplication in the neural systems for numerosity and language. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1932–1947.

Price, G. R., Mazzocco, M. M., and Ansari, D. (2013). Why mental arithmetic counts: brain activation during single digit arithmetic predicts high school math scores. *J. Neurosci.* 33, 156–163.

Raghubar, K. P., Barnes, M. A., and Hecht, S. A. (2010). Working memory and mathematics: a review of developmental, individual difference, and cognitive approaches. *Learn. Individ. Dif.* 20, 110–122.

Rivera, S. M., Reiss, A. L., Eckert, M. A., and Menon, V. (2005). Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cereb. Cortex* 15, 1779–1790.

Rotzer, S., Loenneker, T., Kucian, K., Martin, E., Klaver, P., and Von Aster, M. (2009). Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia* 47, 2859–2865.

Rousselle, L., and Noël, M. P. (2007). Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities: a comparison of symbolic vs. non-symbolic number magnitude processing. *Cognition* 102, 361–395.

Ruiz-Sanz, J. L., Aurrekoetxea, I., Ruiz Del Agua, A., and Ruiz-Larrea, M. B. (2007). Detection of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism by a simple one-step tetra-primer amplification refractory mutation system-PCR. *Mol. Cell. Probes* 21, 202–207.

Standaert, D., and Galanter, J. M. (2009). “Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica,” in *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatologia da Farmacoterapia*, eds D. E. Golan, A. H. Tashjian, E. J. Armstrong, and A. W. Armstrong (Rio de Janeiro: Nova Guanabara), 166–185.

Stein, D. J., Newman, T. K., Savitz, J., and Ramesar, R. (2006). Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectrum* 11, 745–748.

Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., et al. (2007). Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J. Neurosci.* 27, 13393–13401.

Wahlstrom, D., White, T., Hooper, C. I., Vrshek-Schallhorn, S., Oetting, W. S., Brott, M. J., et al. (2007). Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents. *Biol. Psychiatry* 61, 626–632.

Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends Cogn. Sci.* 7, 483–488.

Wardle, M. C., de Wit, H., Penton-Voak, I., Lewis, G., and Munafo, M. R. (2013). Lack of association between COMT and working memory in a population-based cohort of healthy young adults. *Neuropsychopharmacology* 38, 1253–1263.

Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., and Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu. Rev. Pharmacol.* 39, 19–52.

Wiener, M., Falk W. L., and Goslett H. B. (2011). Double dissociation of dopamine genes and timing in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 2811–2821.

Xu, F., Spelke, E. S., and Goddard, S. (2005). Number sense inhuman infants. *Dev. Sci.* 8, 88–101.

Zuber, J., Fixner, S., Moeller, K., and Nuerk, H. C. (2009). On the language specificity of basic number processing: transcoding in a language with inversion and its relation to working memory capacity. *J. Exp. Child Psychol.* 102, 60–77.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 16 June 2013; paper pending published: 27 June 2013; accepted: 28 July 2013; published online: 15 August 2013.

Citation: Júlio-Costa A, Antunes AM, Lopes-Silva JB, Moreira BC, Vianna GS, Wood G, Carvalho MRS and Haase VG (2013) Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Front. Psychol.* 4:531. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00531

This article was submitted to *Frontiers in Cognition*, a specialty of *Frontiers in Psychology*.

Copyright © 2013 Júlio-Costa, Antunes, Lopes-Silva, Moreira, Vianna, Wood, Carvalho and Haase. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 5. Influência genética sobre aspectos emocionais da aprendizagem da matemática

Annelise Júlio-Costa<sup>1 2</sup>, Andressa Moreira Antunes<sup>2</sup>, Gabrielle Vianna<sup>3</sup>, Bárbara Moreira<sup>3</sup>,  
Guilherme Wood<sup>4</sup>, Maria Raquel Santos Carvalho<sup>3</sup>, Vitor Geraldi Haase<sup>1 2</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais
2. Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais
3. Programa de Pós-graduação em Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais
4. Department of Neuropsychology, Institute of Psychology, Karl-Franzens-University of Graz, Austria

RESUMO: Ansiedade matemática é uma fobia específica que aparece em resposta a atividades matemática que são percebidas como uma ameaça. Pouco se conhece sobre as bases genéticas desse construto. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar como a ansiedade matemática pode ser influenciada pelo polimorfismo val158met da COMT em crianças de 7 a 12 anos. Diferenças estatísticas foram encontradas entre os grupos demonstrando pior regulação emocional nas crianças do sexo masculino homozigotas para o alelo de valina. Além disso, o genótipo da COMT foi preditor dos níveis de ansiedade matemática nos meninos, enquanto no sexo feminino o modelo abarcou somente série escolar e outro aspecto emocional da ansiedade matemática (infelicidade relacionada a problemas na matemática). O presente estudo é pioneiro ao apontar o impacto do polimorfismo da COMT sobre a ansiedade matemática, contudo novas investigações devem ser realizados a fim de esclarecer melhor esta relação.

Palavras-chave: Catecol-O-Metiltransferase, COMT, matemática, criança, ansiedade matemática

ABSTRACT: Math anxiety is a specific phobia that appears in response to math activities which are perceived as a threat. Little is known about the genetic basis of this construct. The objective of this study was to investigate how math anxiety can be influenced by the val158met COMT polymorphism in children aged 7-12 years. Statistical differences were found between groups showing worst emotion regulation in boys homozygous to the valine allele. Furthermore, COMT genotype was predictor of math anxiety levels in boys, while among girls the model encompassed only grade and another emotional aspect of mathematics anxiety (unhappiness related to problems in mathematics). This study is the first to point out the impact of the COMT polymorphism on math anxiety, however further investigations must be conducted in order to clarify this relationship.

Keywords: Catechol O-Methyltransferase COMT, math, children, math anxiety



## 5.1. Introdução

A aprendizagem da matemática depende de diversos fatores cognitivos gerais (memória de trabalho, processamento fonológico, habilidades visoespaciais) e também de mecanismos específicos, como o senso numérico (Haase, Júlio-Costa, Antunes, Alves, 2012). Além disso, a relação dessa disciplina com aspectos emocionais, como a ansiedade matemática, também têm sido investigada (Haase et al., 2013).

A ansiedade matemática é definida como um estado de desconforto, tensão, apreensão ou medo em resposta às situações nas quais a matemática é percebida como uma ameaça à autoestima, podendo inclusive interferir no desempenho aritmético (Chinn, 2007). Segundo Chinn (2009), 4% dos estudantes do ensino médio apresentam ansiedade matemática. Desta forma, podemos compreendê-la como uma característica contínua (com distribuição normal) na população. Assim como outras fobias específicas, a ansiedade matemática pode se expressar nos aspectos fisiológico (sudorese, tremores, etc), cognitivo (ruminação de pensamentos, desamparo, etc) e comportamental (esquiva, fuga, etc) (Hopko, McNeli, Svolensky & Eifert, 2002). Apesar de não existir um padrão ouro para mensurá-la, escalas de autorrelato têm sido descritas como o método mais adequado (Ashcraft & Ridley, 2005; Wood et al., 2012).

A ansiedade matemática difere das formas mais generalizadas de ansiedade, como é proposto por Young, Wu e Menon (2012). Estes autores demonstraram, a partir dos resultados de neuroimagem funcional, que os padrões de ativação cerebral associados à ansiedade matemática não estavam relacionados à ansiedade geral, inteligência, memória de trabalho ou capacidade de leitura. Contudo, Hembree (1990) demonstrou com medidas comportamentais que a ansiedade matemática e outras formas de ansiedade tem correlação de 0.35 com a ansiedade geral, 0.38 com traços de ansiedade e 0.52 com a ansiedade de testagem. Desta forma, podemos considerar que os construtos não são totalmente independentes.

Indivíduos com altos níveis de ansiedade matemática tendem a evitar tarefas matemáticas, em especial aquelas que exijam mais tempo e esforço; conseqüentemente este comportamento de fuga pode influenciar diretamente no desempenho e aprendizagem da disciplina (Hembree, 1990). Entretanto a direção da associação ansiedade e desempenho matemático ainda não foi bem estabelecida. Um estudo de metanálise revelou que a relação

desempenho/ansiedade matemática é significativa, todavia estudos usando medidas de desempenho padronizadas tendem a reportar efeitos de magnitude significativamente menores que os estudos usando as notas escolares (Ma, 1999). Ma e Xu (2004) apontam que o desempenho inferior na matemática prediz 6 anos depois os altos índices de ansiedade matemática em adolescentes, porém ansiedade matemática no início da adolescência não prediz o desempenho na matemática futuramente. Haase et al. (2012) mostraram que itens de uma escala de autorrelato de ansiedade matemática predisseram, através de análises de equação estrutural, o desempenho matemático, mas não o desempenho da leitura, em crianças de idade escolar. Além disso, os autores observaram que sintomas de ansiedade generalizada não se associam as medidas de desempenho escolar. Outro ponto relevante apontado por estes autores é a dificuldade de dissociar o real impacto da ansiedade matemática sobre os aspectos cognitivos e emocionais.

Outras evidências a respeito dessa relação vêm do estudo de crianças com discalculia do desenvolvimento (ou transtorno de aprendizagem da matemática). Rubinsten e Tannock (2010) observaram que crianças com discalculia apresentam efeito de priming quando visualizavam palavras matemáticas. A tarefa computadorizada consistia em resolver fatos aritméticos que apareciam logo após de uma palavra que poderia ser neutra (ex.: mesa, cadeira), negativa (ex.: guerra, arma) ou com conteúdo aritmético (ex.: quantidade, contar, número). Enquanto para as crianças controle o efeito de priming só apareceu diante das palavras negativas, para as crianças com o transtorno de aprendizagem o efeito apareceu nas palavras negativas e aritméticas, demonstrando como nessa população estímulos relacionadas à matemática evocam respostas emocionais negativas. De fato, o que as evidências clínicas apontam é para a formação de um ciclo vicioso resultante dessa relação (Haase et al., 2013), conforme descrito na Figura 1.



Figura 1: Ciclo vicioso da dificuldade de aprendizagem da matemática e ansiedade matemática

As principais causas da ansiedade matemática são multifatoriais e estão relacionadas a modelos comportamentais que destacam as experiências aversivas como foco ou a modelos cognitivo-comportamental nos quais sobressai a interação das diferenças individuais com a experiência (Armfield, 2006; Smoller; Gardner-Schuster; Covino, 2008). Já as origens da ansiedade matemática têm sido relacionada com transtornos de ansiedade de desempenho (como fobia social ou ansiedade de testagem) (Hopko et al., 2002; Ashcraft & Kirk, 2001; Ashcraft, Krause & Hopko, 2007), entretanto as pesquisas também indicam que a etiologia genética dessas categorias nosológicas ainda são bastante inespecíficas (Smoller, Gardner-Schuster & Covino, 2008).

Recentemente o gene da catecol-o-metiltransferase (COMT) tem sido associado com variações da percepção de estímulos aversivos (Mier, Kirsch & Meyer-Lindenberg, 2010). A COMT é uma das principais enzimas responsáveis pela degradação de dopamina no cérebro (Standaert & Galanter, 2009), em especial em regiões frontais (Karoum, Chrapusta & Egan, 1994). Um polimorfismo funcional na posição 158 da enzima (val158met), o qual se associa a diferenças na velocidade de degradação da dopamina, tem sido investigado como predisposição genética para diferentes tipos de processamento de informação e regulação emocional (Barnett et al., 2008; Mier, Kirsch & Meyer-Lindenberg, 2010). A enzima com maior velocidade carrega o alelo de valina, enquanto o alelo de metionina possui uma taxa de degradação da dopamina entre um terço, um quarto inferior que a enzima val158val (Chen et al., 2004). A enzima heterozigota possui taxa de metabolismo intermediária. Uma

metanálise demonstrou que efeitos fortes e opostos foram encontrados em relação às habilidades cognitivas (favorecendo o alelo de metionina) e a medidas emocionais (favorecendo o alelo de valina), o que é interessante para validação de fenótipos intermediários (ou endofenótipos) como um mecanismo de conexão entre os genes e o comportamento (Mier, Kirsch & Meyer-Lindenberg, 2010).

A associação entre esta variação genética e a regulação emocional ainda é inconsistente. Um estudo longitudinal recente que investigou a influência do polimorfismo val158met da COMT nos traços de personalidade, não encontrou nenhuma evidência positiva (Lehto, Akkermann, Parik, Veidebaum & Harro, 2013). Todavia, diversos estudos conseguiram demonstrar diferentes perfis em relação aos sintomas/traços de ansiedade nos grupos polimórficos da COMT. Por exemplo, outro estudo longitudinal realizado com 962 adolescentes australianos dos 14 aos 24 anos teve por objetivo examinar a associação entre os genótipos val158met e a propensão à ansiedade na adolescência (Olsson et al., 2007). Os autores demonstraram que a chance de apresentar sintomas ansiosos na adolescência era dose-dependente do alelo de metionina, ou seja, quanto maior o número desse alelo maior a incidência dos sintomas no grupo (met158met > val158met > val158val). Além disso, o mesmo estudo observou um efeito de interação de duplo recessivo para indivíduos met158met e homocigotos para os alelos curtos do 5HTTLPR (gene que codifica o transportador de serotonina). O efeito duplo recessivo permaneceu mesmo após ajustes multivariados para uma série de indicadores psicossociais de ansiedade. Ademais, Pelka-Wysiecka et al. (2012) investigaram, em uma população de adultos saudáveis, a influência da COMT sobre traços de personalidade mensurados por um inventário largamente utilizado (*NEO Five-Factor Inventory*). Dentre os resultados, os autores encontraram que há um efeito de sexo sobre o genótipo met158met e fator de neuroticismo do NEO, sendo que os valores são mais baixos nas mulheres.

Todavia, como dito anteriormente, esta relação é multifatorial. Baumann et al. (2013) investigaram, por meio de uma análise de regressão, a interação do genótipo da COMT e exposição a situações traumáticas na infância como fatores de vulnerabilidade dos transtornos de ansiedade na vida adulta. Dos 782 adultos saudáveis que participaram do estudo, aqueles que possuíam o genótipo met158met eram mais susceptíveis ao transtorno psiquiátrico ao terem sido expostos a taxas, de moderadas a graves, de situações traumáticas na infância, enquanto os indivíduos com pelo menos um alelo de valina respondiam de maneira mais resiliente em relação a histórias ontogenéticas mais adversas.

Em um estudo de revisão, Diamond (2011) propõe, a partir de evidências comportamentais e de neuroimagem, que indivíduos homocigotos para o alelo de metionina seriam mais vulneráveis a estresse e ansiedade. Estudos com ressonância magnética observaram que indivíduos met158met tem maior ativação da amígdala frente a estímulos desagradáveis em relação aos indivíduos com pelo menos um par de valina, entretanto o mesmo efeito não foi visualizado para estímulos agradáveis (Smolka et al, 2007; Smolka et al, 2005). A correlação entre reatividade a estímulos desagradáveis e o número de alelos met foi significativa e positiva para as regiões do sistema límbico (hipocampo esquerdo, amígdala direita, tálamo direito), áreas pré-frontais (córtex pré-frontal ventrolateral bilateral, direito do córtex pré-frontal dorsolateral) e do sistema de atenção visoespacial (giro fusiforme bilateral, lóbulo parietal inferior esquerdo) (Smolka et al, 2005).

Estas evidências foram posteriormente corroboradas também por meio de técnicas de potenciais relacionados a eventos (Herrmann et al., 2009). Contudo, Domschke et al. (2012) observaram que a ativação da amígdala em resposta a estímulos de medo e raiva só foi significativamente maior no grupo de mulheres homocigotas para metionina, indicando que a influência da COMT pode ser gênero-dependente. O principal argumento refere-se ao fato de que o estrogênio provocaria um efeito de *down-regulation* na atividade da COMT, ou seja, ele diminuiria a taxa de metabolismo da enzima (Gogos et al., 1998; Xie et al., 1999; Jiang et al., 2003). Ademais, diversos estudos tem atribuído ao polimorfismo da val158met da COMT o aumento da incidência de ansiedade em mulheres (Hosak, 2007; Harrison & Tunbridge, 2008), Porém o único estudo com crianças saudáveis (6-7 anos) encontrado, não observou nenhum sintoma emocional relacionado aos genótipos da COMT (Evans et al., 2009), sendo que não foram realizadas análises por sexo. Ou seja, a possível implicação da interação entre sexo, polimorfismo da COMT e ansiedade em amostras infantis é inconsistente.

Por fim, o gene da COMT é um dos genes candidatos da fobia social (Mathew & Ho, 2006; Furmark, 2009), subtipo de transtorno de ansiedade que mais se relaciona com a ansiedade matemática. Dessa forma, o primeiro objetivo do presente estudo é averiguar se existe diferença entre os genótipos da COMT em relação à ansiedade matemática e o desempenho aritmético em crianças de 7 a 12 anos considerando, também, possíveis influências do sexo. Já que o polimorfismo da COMT associa-se a subtipos de ansiedade relacionadas à ansiedade matemática, espera-se que uma melhor regulação emocional

apareça no grupo de crianças homozigotas para o alelo de valina. Cabe ressaltar que a influência do sexo ainda é especulativa, uma vez que não há estudos com esta faixa etária. Ademais, os hormônios sexuais ainda não estão atuando em larga escala assim como acontece do meio da adolescência em diante. Posteriormente serão investigadas quais variáveis, dentre as: demográficas, desempenho matemático e fatores emocionais da aprendizagem da matemática, se relacionam mais fortemente com a ansiedade matemática, também considerando diferenças de sexos em crianças de 7 a 12 anos. Acredita-se que variáveis como idade e sexo, juntamente com outras dimensões emocionais da aprendizagem da matemática apresentem maior poder de predição da ansiedade matemática em relação à desempenho aritmético e inteligência. Já a associação da COMT com ansiedade matemática é também especulativa, entretanto considerando que esta variação genética relaciona-se a fobia social, espera-se que haja uma correlação.

## **5.2. Métodos**

### **5.2.1. Participantes**

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP – UFMG, Anexo 1). A participação no estudo estava vinculada à autorização verbal das crianças e à assinatura dos responsáveis no termo de consentimento. Os participantes foram recrutados dentre os alunos da 1ª a 6ª séries do ensino fundamental, regularmente matriculados em escolas públicas e particulares de Belo Horizonte, Brasil. Foram selecionadas duzentos e dezenove crianças entre 7 e 12 anos. Quinze crianças com percentil menor do que 15 na tarefa de inteligência (Matrizes Coloridas Progressivas de Raven) e 26 crianças que não completaram todo o protocolo de pesquisa não tiveram os dados incluídos para análise. Assim, compuseram a amostra final 178 indivíduos (idade média= 117.85 [15.93] meses; 56.2% sexo feminino).

Sessenta e quatro crianças tinham o genótipo val158val para o gene da COMT, 24 eram met158met e as 90 restantes eram heterozigotas (val158met). A distribuição dos alelos está de acordo com o princípio de Hardy–Weinberg ( $\chi^2=0.03$ ;  $p>0.05$ ). A fim de obter maior poder estatístico nas análises dos dados e em virtude do menor número de crianças homozigotas para o alelo de metionina, os participantes foram agrupadas em: 1) crianças com pelo menos um alelo de metionina (daqui para frente *grupo met+*) e 2) crianças homozigotas para o alelo de valina (daqui para frente *grupo val/val*). Conforme a Tabela 1, os grupos foram

pareados em relação à sexo, idade (em meses), inteligência e série escolar, com todos os  $p > 0.05$ .

Tabela 1: Dados demográficos da amostra por genótipo

	val/val (n=64)	met+ (n=114)	Teste t-student ou $\chi^2$	Total
<b>Sexo</b>				
Masculino	29 (45.3%)	49 (43.0%)	$\chi^2 (1) = 0.09; p=0.88$	78 (43.8%)
Feminino	35 (54.7%)	65 (57.0%)		100 (56.2%)
<b>Idade (meses)</b>	117.88 (16.21)	117.84 (15.84)	$t (176) = 0.13; p=0.99$	117.85 (15.93)
<b>Inteligência</b>				
Raven (escore z)	0.42 (0.73)	0.47 (0.71)	$t (176) = -0.46; p=0.65$	0.45 (0.72)
<b>Série escolar</b>	3.19 (1.19)	3.27 (1.29)	$t (176) = -0.43; p=0.67$	3.24 1.26)

### 5.2.2. Procedimentos

A coleta de dados ocorreu nas escolas dos participantes. No primeiro momento foram aplicados, em grupo, os teste de inteligência (Matrizes Coloridas Progressivas de Raven – Angelini et al., 1999) e de desempenho escolar de matemática (subteste de aritmética do Teste de Desempenho Escolar – Stein, 1994). Posteriormente, os responsáveis pelas crianças foram convocados para uma reunião no qual foi exposto o propósito da pesquisa e coletado o material biológico dos participantes (sangue venoso periférico ou saliva bucal). Finalmente, as crianças responderam ao questionário de ansiedade matemática individualmente em uma sala tranquila também na própria escola.

### 5.2.3. Instrumentos

*Matrizes Coloridas Progressivas de Raven* (Angelini et al., 1999): teste psicológico, com normas brasileiras, que fornece uma medida de inteligência geral. Resultado dado em percentil.

*Subtestes de aritmética do Teste de Desempenho Escolar (TDE)* (Stein, 1994): composto por duas partes, a primeira se refere a três itens de problemas matemáticos simples verbalmente formulados (p.ex. Qual é maior, 28 ou 42?), já a segunda refere-se a 45 cálculos aritméticos escritos de complexidade crescente (p.ex. muito fácil: 4-1; fácil: 1230+150+1620; intermediário: 823x96; difícil: 3/4+2/8). Normas específicas por série foram usadas para caracterizar os desempenhos individuais dos participantes (Stein, 1994; Oliveira-Ferreira, et al, 2012). Para o presente estudo foram calculados os escore z por série

escolar de cada criança a fim de facilitar a interpretação dos dados vista à ampla faixa etária da amostra utilizada

*Questionário de Ansiedade Matemática (QAM)*: escala bem conhecida e desenvolvida por Thomas & Dowker (2000) para avaliar ansiedade em relação à matemática em crianças do ensino fundamental. Este estudo usou a versão brasileira da QAM, desenvolvida por Wood et al. (2012). A QAM contém 24 itens que são respondidos individualmente pelas crianças em aproximadamente 5-10 minutos. Os itens podem ser combinados em quatro subescalas (“QAM - autopercepção do desempenho”, “QAM - atitudes em relação a matemática”, “QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática”, “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática”) de acordo com a versão original (Krinzinger et al., 2007). Além disso, Krinzinger et al. (2007) demonstrou que as 4 subescalas podem ser combinadas em 2 subescalas mais amplas denominadas: “autopercepção e atitudes em relação a matemática” (inclui as duas primeiras subescalas) que abarca os componentes mais cognitivos e “ansiedade matemática” (duas últimas subescalas) que abarca aspectos emocionais. Os itens do QAM tem o formato de 4 perguntas: “O quão bom você é...”; “O quanto você gosta...”; “O quanto você se sente feliz ou infeliz quando você tem problemas com...”; “O quão preocupado você fica quando tem problemas com...”. Cada questão é respondida em relação a seis categorias: matemática em geral, cálculos fáceis, cálculos difíceis, cálculos escritos, cálculos mentais e dever de casa de matemática. As crianças foram encorajadas à usar uma Figura (Figura 2) para dar a resposta conforme uma escala Likert de 5 pontos. Escores altos estão associados a níveis altos de ansiedade. Os coeficientes de confiabilidade ( $\alpha$  Cronbach) do QAM da versão brasileira são: 0.88 para escala total; 0.74 para “QAM - autopercepção do desempenho”; 0.75 para “QAM - atitudes em relação a matemática”; 0.85 “QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática” e 0.81 “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática” (ver Wood et al., 2012). No presente artigo a subescala “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática” foi considerada uma medida específica de ansiedade matemática.



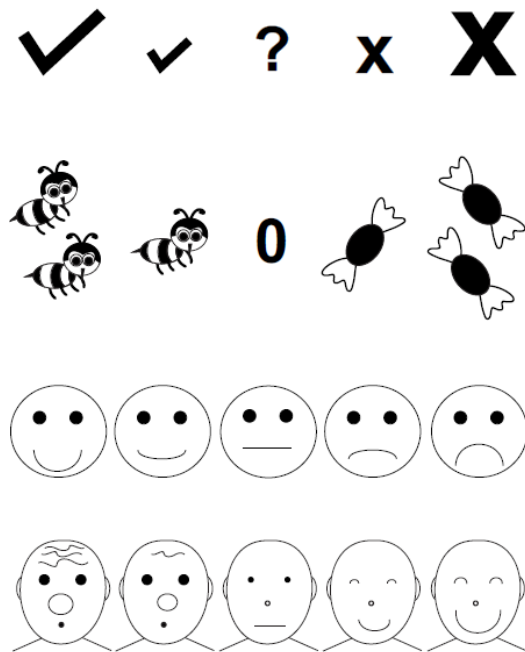


Figura 2: Figura de apoio para responder o Questionário de Ansiedade Matemática (Haase et al., 2013)

#### 5.2.4. Análises Genéticas

Dez mililitros de sangue venoso periférico ou 10 mililitros de saliva bucal foram coletados da amostra por um profissional devidamente treinado. As amostras de sangue venoso periférico corresponde a 65.2% de todo o material biológico. O DNA foi extraído por digestão com a proteinase K, seguido de precipitação salina (Miller et al., 1988). Depois por meio do espectrofotômetro de absorvância ótica a concentração de material genético de cada amostra foi quantificada. O polimorfismo val158met da COMT foi genotipado, segundo procedimento descrito por Ruiz-Sanz et al. (2007), utilizando o método de *tetra- primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction* (ARMS-PCR). As reações de ARMS-PCR contém: 200-400ng de DNA genômico, 0.1µM de primer P1, 0.05 µM de primer P2, 0.75 µM de primer P3, 0.1 µM de primer de P4, 0.5 µM de dNTPs, 5% DMSO e 0.1U de DNA polimerase *Taq* em uma mistura com volume final de 20 µM.

Os programas de PCR incluem os seguintes passos: desnaturação inicial à 94°C por 4 minutos, 30 ciclos de desnaturação à 94°C por 30 segundos cada, hibridação à 58°C for 30s, e extensão à 72°C por 45, que é seguido por um última passo de extensão à 72°C por 5 minutos. Os produtos gerados da ARMS-PCR foram lidos no gel de poliacrilamida (6%) estabilizado com nitrato de prata em um aparelho de eletroforese. A amplificação produzida por ARMS-PCR gera 3 amplicons. O amplicon 626bp é produzido pela amplificação dos

primers P1 e P2 funciona como controle e deve amplificar qualquer amostra de DNA humano. Já o amplicon 222 bp produzido pelos primers P1 e P4 corresponde ao alelo de metionina, enquanto o amplicon 451 bp ao alelo de valina. Vinte por cento das ampliações foram confirmados por restrição com a enzima Hsp92II.

### **5.2.5. Análises dos dados**

Uma vez que os grupos demonstraram ser comparáveis em relação a sexo, idade, inteligência e série escolar, o impacto do polimorfismo da COMT no subteste de aritmética do TDE e no QAM foi investigado através do teste *t-student*. A mesma análise estatística foi repetida separando a amostra em meninos e meninas, a fim de averiguar se influências dessa variação genética manifestam-se diferentemente em cada um dos sexos. Uma ANOVA fatorial será realizada para confirmar a interação entre ansiedade matemática, polimorfismos val158met e sexo, testada no teste *t-student*. Por fim, a relação entre as variáveis foi analisada através de correlação (Pearson) e por meio de regressão linear, no qual as variáveis série escolar, polimorfismo da COMT, desempenho no subteste de aritmética do TDE e as subescalas do QAM: autopercepção do desempenho, atitudes em relação a matemática e infelicidade relacionada a problemas na matemática foram inseridas como possíveis preditoras da subescala QAM – ansiedade relacionada a problemas na matemática. As duas últimas análises foram realizadas por sexo, separadamente. Valores de *p* menores que 0.05 foram considerados como significativos.

### **5.3. Resultados**

Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre as médias dos dois grupos nas das subescalas do QAM (“QAM - autopercepção do desempenho”, “QAM - atitudes em relação a matemática”, “QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática”, “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática”) e no subtestes de aritmética do TDE quando a análise foi realizada em toda a amostra, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM

Tarefas	val/val	met+	<i>t-test</i>		
	(n=64)	(n=114)	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	Média (dp)	Média (dp)			
TDE – subteste de aritmética (escore z)	0.01 (0.98)	0.09 (1.02)	-0.50	0.62	-0.08
QAM - autopercepção do desempenho	12.70 (3.87)	13.36 (3.76)	-1.21	0.27	-0.19
QAM - atitudes em relação a matemática	13.67 (5.26)	13.54 (4.90)	0.16	0.87	0.03
QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	17.02 (6.18)	17.55 (5.96)	-0.57	0.57	-0.09
QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática	18.25 (5.57)	19.44 (5.66)	-1.35	0.18	-0.21

Quando a amostra foi dividida por sexo e as análises foram refeitas, os resultados apontaram que no sexo feminino, assim como em toda amostra, não houve diferença entre os genótipos em nenhum dos critérios avaliados (Tabela 3). Entretanto no sexo masculino, o grupo met+ demonstrou níveis estatisticamente mais elevados que o grupo val/val na subescala “ ansiedade relacionada a problemas na matemática” [  $t(76) = -2.36$ ;  $p= 0.02$ ;  $d=-0.55$ ] (Tabela 4).

É interessante notar que as médias da pontuação das meninas na subescala “ ansiedade relacionada a problemas na matemática” é semelhante a dos meninos com pelo menos um alelo de metionina, grupo estatisticamente mais ansioso (Tabelas 3 e 4). Uma análise verificou que não há diferenças de níveis de ansiedade entre os sexos (subescala “ ansiedade relacionada a problemas na matemática” [  $t(176)= -1.56$ ;  $p= 0.12$ ;  $d= -0.24$ ] e em nenhum dos outros itens avaliados (todos  $p's > 0.15$ ).

Tabela 3: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM para o sexo feminino

Tarefa	val/val	met+	<i>t-test</i>		
	(n=35)	(n=65)	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	Média (dp)	Média (dp)			
TDE – subteste de aritmética (escore z)	-0.11 (0.88)	0.10 (1.06)	-1.04	0.30	-0.22
QAM - autopercepção do desempenho	12.66 (2.97)	13.34 (3.70)	-0.94	0.35	-0.05
QAM - atitudes em relação a matemática	13.94 (4.75)	13.43 (4.71)	0.52	0.61	0.10
QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	16.43 (6.50)	17.46 (6.17)	-0.78	0.44	-0.03
QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática	19.89 (5.08)	19.43(5.57)	0.40	0.69	0.03

Tabela 4: Comparação entre os genótipos da COMT nos subteste do TDE e QAM para o sexo masculino

Tarefa	val/val	met+	<i>t-test</i>		
	(n=29)	(n=49)	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	Média (dp)	Média (dp)			
TDE – subteste de aritmética (escore z)	0.16 (1.09)	0.07 (0.98)	0.38	0.71	0.09
QAM - autopercepção do desempenho	12.76 (4.79)	13.39 (3.87)	-0.63	0.53	-0.15
QAM - atitudes em relação a matemática	13.34 (5.88)	13.69 (5.19)	-0.27	0.79	-0.06
QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	17.72 (5.81)	17.67 (5.73)	0.04	0.97	<0.01
QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática	16.28 (5.57)	19.45 (5.84)	-2.36	<u>0.02</u>	<u>-0.55</u>

Para confirmar os resultados encontrados nas análises anteriores realizou-se uma ANOVA fatorial. A tabela 5 demonstra que há efeito principal para o sexo e também um efeito principal para sexo e um efeito de interação entre sexo, ansiedade matemática e polimorfismo da COMT.

Tabela : Análise de ANOVA fatorial utilizando a pontuação no QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática como variável dependente

	Soma dos quadrados	gL	Média do quadrado	F	p
Intercepto	56968.9	1.0	56968.9	1846.1	<0.001
Polimorfismo da COMT	74.7	1.0	74.7	2.4	0.121
Sexo	130.5	1.0	130.5	4.2	0.041
Interação polimorfismo da COMT e sexo	133.2	1.0	133.2	4.3	0.039
Erro	5369.4	174.0	30.9		
Total	69968.0	178.0			
Total Corrigido	5634.0	177.0			

A interação é demonstrada mais claramente a partir da representação do Gráfico 1 que evidencia como as crianças de ambos os sexos com pelo menos um alelo de metionina apresentam níveis semelhantes de ansiedade matemática; entretanto, para os participantes homocigotos do alelo de valina, o sexo é relevante para os níveis de ansiedade matemática.

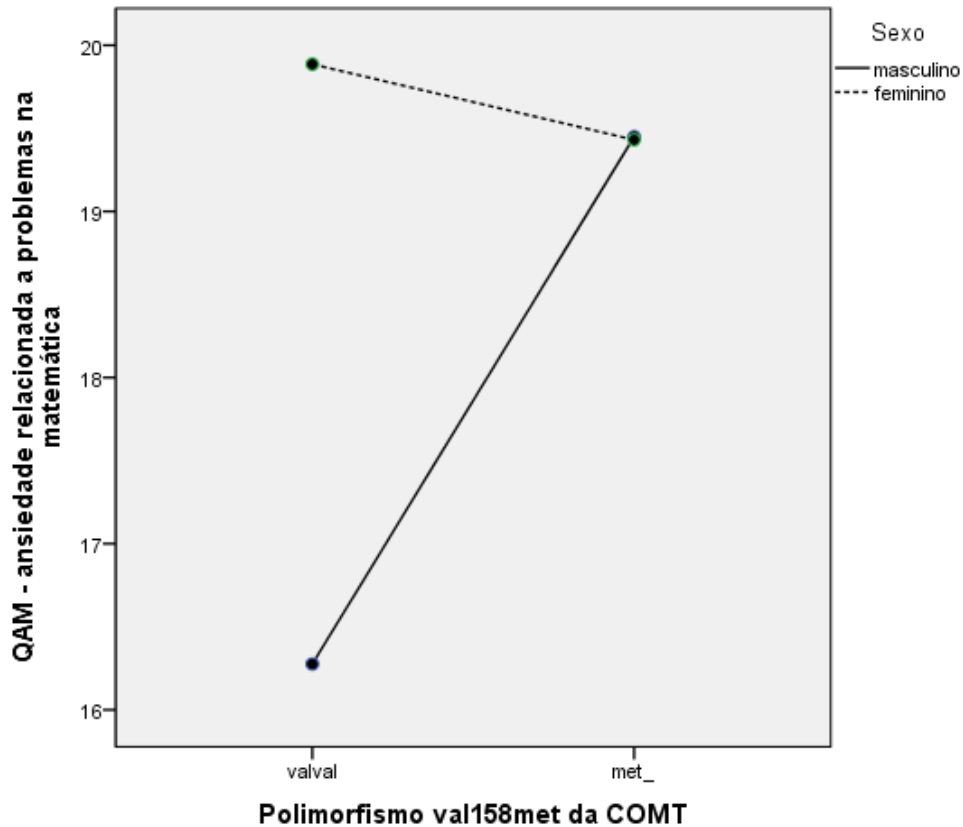


Gráfico 1: interação entre sexo, polimorfismo val158met e ansiedade matemática.

O outro objetivo do estudo era investigar quais variáveis se relacionam mais fortemente com a ansiedade matemática (aqui medida especificamente pela subescala “ ansiedade relacionada a problemas na matemática” do QAM) nos dois sexos. Assim, primeiramente, foram realizadas análises de correlação de Pearson, separadamente para as meninas e os meninos. A Tabela 6 aponta que, nos dois grupos, as subescalas do QAM se correlacionam entre si, em especial as subescalas QAM - autopercepção do desempenho com a QAM - atitudes em relação a matemática e QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática com a QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática. Como esperado, o subteste de aritmética do TDE correlacionou com o RAVEN (inteligência) e a idade com a série escolar. Interessantemente, desempenho escolar correlacionou negativamente com a percepção do desempenho. Entretanto, os genótipos da COMT correlacionaram-se com a subescala QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática, somente no sexo masculino.

Tabela 6: Correlações entre as variáveis analisadas separadas por sexo: triângulo superior refere-se às análises no sexo feminino e triângulo inferior no sexo masculino

	Genótipo da COMT	Idade (meses)	Raven (inteligência)	Série escolar	TDE aritmética	QAM - autopercepção do desempenho	QAM - atitudes em relação a matemática	QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática
Genótipo da COMT		-.062	.104	-.063	.081	.095	-.020	.011	-.124
Idade (meses)	.025		-.221*	<u>.905**</u>	.174	.015	-.077	.115	.208*
Raven (inteligência)	-.050	-.268*		-.147	<u>.261**</u>	-.045	-.057	.002	-.055
Série escolar	.090	<u>.923**</u>	-.219		.109	.013	.059	.112	.220*
TDE aritmética	-.049	.068	<u>.532**</u>	.046		<u>-.349**</u>	-.238*	-.019	-.112
QAM - autopercepção do desempenho	.111	.048	<u>-.345**</u>	.042	<u>-.460**</u>		<u>.573**</u>	<u>.373**</u>	.244*
QAM - atitudes em relação a matemática	.108	.184	-.192	.223	-.248*	<u>.594**</u>		<u>.292**</u>	.223*
QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	.010	-.003	.049	.007	-.126	<u>.389**</u>	<u>.425**</u>		<u>.621**</u>
QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática	.279*	.203	-.180	.257*	-.207	<u>.347**</u>	.287*	<u>.496**</u>	

Nota: \* correlação com p-valores <0.05; \*\* correlação com p-valores <0.001.

Posteriormente, foi realizada uma análise de regressão linear no qual a subescala “ansiedade relacionada a problemas na matemática” foi inserida como variável dependente. Foram incluídas no modelo, usando o método *enter*, como variáveis independentes: polimorfismo da COMT, série escolar, subteste de aritmética do TDE e as subescalas QAM - autopercepção do desempenho, QAM - atitudes em relação a matemática, QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática (Tabela 7). Vale ressaltar que a idade não foi incluída no modelo, pois se sobrepõe à série escolar que apresentou correlações mais fortes com QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática quando comparadas as correlações da idade. A inteligência não entrou no modelo por não apresentar correlação com o QAM. Além disso encontramos também na literatura, indícios de que medidas de funcionamento cognitivo global não se relacionam com medidas de ansiedade matemática (para revisão, vide Ashcraft, Kirk & Hopko, 2004). Por fim é importante acrescentar que a medida de desempenho matemático (subteste de aritmética do TDE), apesar de não apresentar correlação com a subescala QAM – ansiedade relacionada a problemas na matemática, foi incluída na regressão uma vez que esta relação ainda é controversa na literatura (vide metanálise Ma, 1999).

O modelo de análise de regressão para o sexo masculino ( $r= 0.63$ ;  $r^2= 0.40$ ;  $r^2_{ajustado}= 0.35$ ) indica que a ansiedade matemática é explicada majoritariamente pelos sentimentos de infelicidade relacionados à problemas na matemática (subescala do QAM) e pelos genótipos da COMT ( $p's \leq 0.01$ ). Ademais, a variável série escolar teve influência marginal em relação ao modelo proposto ( $p= 0.06$ ). Já o modelo calculado para o sexo feminino ( $r= 0.65$ ;  $r^2= 0.42$ ;  $r^2_{ajustado}= 0.39$ ) o que prediz a ansiedade matemática são as variáveis QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática e série escolar. É importante notar que apesar dos modelos terem coeficiente de determinação ( $r^2$ ) próximos, as variáveis com maior poder de predição são diferentes para cada modelo.

Tabela 7: Análise de regressão linear (método enter) por sexo com a subescala “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática” como variável dependente

	Preditor	B (SE)	t-test	p
masculino	QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	0.47	<u>4.41</u>	<u>&lt;0.01</u>
	Polimorfismo da COMT	0.24	<u>2.60</u>	<u>0.01</u>
	Série escolar	0.33	1.93	0.06
	QAM - autopercepção do desempenho	0.16	1.21	0.23
	QAM - atitudes em relação a matemática	-0.09	-0.75	0.46
	TDE – subteste de aritmética	-0.10	-0.55	0.58
feminino	QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática	0.61	<u>7.04</u>	<u>&lt;0.01</u>
	Série escolar	0.17	<u>2.02</u>	<u>0.05</u>
	TDE – subteste de aritmética	-0.14	-1.03	0.31
	Polimorfismo da COMT	-0.08	-1.02	0.31
	QAM - autopercepção do desempenho	-0.03	-0.24	0.81
	QAM - atitudes em relação a matemática	0.02	0.23	0.82

#### 5.4. Discussão

O presente estudo foi o primeiro a investigar a influência do polimorfismo val158met da COMT sobre os aspectos emocionais relacionados à aprendizagem da matemática. Os resultados observados foram: a) na amostra total não houve diferença entre grupos polimórficos no questionário de ansiedade matemática nem no desempenho escolar (subteste de aritmética do TDE), b) entretanto quando as crianças foram separadas por sexo, o grupo de meninos com pelo menos um alelo de metionina demonstrou pior índice na subescala “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática”; tal resultado foi confirmado através do efeito de interação entre sexo, ansiedade matemática e polimorfismo da COMT e c) a variação genética da COMT foi preditora da ansiedade matemática também somente no sexo masculino.

Nenhum estudo anterior investigou a influência da COMT sobre a ansiedade matemática, logo a proposição das hipóteses foi baseada na literatura que examinou o impacto da COMT nas formas mais generalizadas de ansiedade e na fobia social, subtipo com maior variância compartilhada com ansiedade matemática (Hopko et al., 2002; Ashcraft & Kirk, 2001; Ashcraft, Krause & Hopko, 2007). Além disso, pesquisas com ratos demonstraram que a depleção de dopamina no córtex pré-frontal implica no aumento dos níveis de ansiedade, indicando a modulação dopaminérgica no manejo de eventos ansiogênicos (Espejo, 1997; Hamilton et al., 2002).



Não foram encontradas diferenças entre os grupos polimórficos da COMT em relação a medidas de ansiedade contrariando os achados de Olsson et al (2007) e Pełka-Wysiecka et al. (2012), mas corroborando Lethto et al. (2013). Por outro lado, uma diferença de nível de ansiedade matemática apareceu no sexo masculino, com melhor regulação emocional apresentada pelo grupo homozigoto para valina, conforme também demonstrado na metanálise realizada por Mier, Kirsch e Meyer-Lindenberg (2010). Em adultos, a literatura indica uma interação com o sexo, entretanto os dados apontam para maior influência no sexo feminino (Hosak, 2007; Harrison & Tunbridge, 2008). A principal evidência que apoia esta teoria é o papel regulatório do estrogênio. Este hormônio provoca um efeito de *down-regulation* sobre COMT o que provoca menor expressão da enzima e conseqüentemente um efeito de *feedback* negativo e diminuição da liberação de dopamina (Gogos et al., 1998; Xie et al., 1999; Jiang et al., 2003). Sabendo que uma das principais hipóteses fisiológicas para o transtorno de ansiedade estaria relacionado à diminuição de monoaminas, dentre elas a dopamina, acredita-se que uma vez que o estrogênio aparece em maiores quantidades nas mulheres, haveria uma maior vulnerabilidade desses indivíduos em relação ao sexo masculino (Harrison & Tunbridge, 2008).

Todavia tal fenômeno não serviria para explicar diferenças dopaminérgicas na infância uma vez que os níveis de estrogênio nas meninas pré-puberais estão suprimidos (semelhantes ao dos meninos) e a diferença nos níveis de estradiol fica mais marcantes a partir do meio da adolescência (para revisão Roy, Chakraborty, & Chakraborty, 2009), uma idade não presente neste estudo. O único estudo de amostra infantil com desenvolvimento típico encontrado que verificou diferenças entre os grupos polimórficos em relação a ansiedade, não observou nenhuma influência (Evans et al., 2009). Porém a amostra utilizada era bem mais nova, 6 anos. Além disso, Evans et al. (2009) não mediu ansiedade especificamente e sim sintomas emocionais mensurados por um questionário de heterorelato (pais das crianças), enquanto a medida por nós usada foi um questionário de autorrelato. Ademais, um estudo feito com crianças autistas revelou, através de um questionário respondido pelas professoras, que o polimorfismo da COMT é um possível marcador biológico de fobia social para estes indivíduos com transtorno invasivo do desenvolvimento (Gadow, Roohi, DeVincent, Kirsch & Hatchwell, 2009).

Os níveis de ansiedade não diferiram entre os grupos, mas os índices de ansiedade nas meninas são semelhantes aos dos meninos mais ansiosos, ou seja, do grupo com pelo

menos um alelo de metionina. Esta diferença poderia ser atribuída à maior propensão feminina em relatar sentimentos (Ashcraft, Krause & Hopko, 2007) e a estereótipos sociais (Dowker, 2005). Estudos anteriores já apontaram evidências comportamentais e de neuroimagem que apoiam a influência psicossocial na manifestação dos sintomas de ansiedade matemática (Krendl, Richeson, Kelley & Heatherton, 2008; Beilock, Gunderson, Ramirez & Levine, 2010). Krend et al. (2010), observaram maior ativação de áreas do cíngulo anterior (relacionadas a regulação emocional) somente em mulheres que o estereótipo de gênero foi lembrado ao resolver uma tarefa matemática (mulheres são piores que os homens na matemática). Enquanto o grupo controle de mulheres ativou áreas relacionadas ao desempenho matemático para solucionar o mesmo problema. Comportamentalmente, a ansiedade matemática de professoras da educação fundamental tem um impacto negativo sobre o desempenho de suas alunas, mas não dos alunos (Beilock, Gunderson, Ramirez & Levine, 2010).

Em relação ao desempenho escolar na aritmética, o fato de não haver diferenças entre os grupos não parece surpreender. Júlio-Costa et al. (2013) observaram que o grupo de crianças com pelo menos um alelo de metionina foram significativamente melhores que as homozigotas para valina em tarefas numéricas que avaliaram o senso numérico e a transcodificação. Tais habilidades possuem uma relação com o desempenho na matemática (Costa et al., 2011; Haase et al., 2012; Moura et al., 2013; Lopes-Silva et al., 2014), entretanto ela não é direta. O desempenho matemático é um comportamento complexo que depende de fatores específicos (p.ex. senso numérico) (Halberda, Mazocco & Feigensen, 2008), mas também de domínios cognitivos mais gerais (p.ex. memória de trabalho) (Ragbbar, Barnes & Hecht, 2010). Uma vez que os grupos foram pareados por sexo, série e inteligência não seria esperado uma diferença de grupos determinada somente pela troca de um único ácido nucleico, como é o caso da COMT. Além disso, quanto mais complexo o comportamento maior o tamanho amostral exigido para a demonstração de efeitos de SNP's (Single Nucleotide Polymorphism), ou seja, sabendo que o genótipo da COMT influencia em aspectos mais básicos da cognição numérica (Júlio-Costa et al., 2013) investigar o impacto dessa variação genética num comportamento mais complexo relacionado (desempenho matemático), requereria um tamanho amostral além da utilizada.

Interessantemente, das quatro escalas presentes no QAM somente uma apresentou diferença entre os grupos polimórficos; não surpreendentemente aquela relacionada especificamente com ansiedade matemática. Conforme proposto por Krinzinger et al. (2007)

as duas primeiras sub-escalas (“QAM - autopercepção do desempenho”, “QAM - atitudes em relação a matemática”) estão relacionadas a aspectos cognitivos, enquanto as duas últimas (“QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática”, “QAM - ansiedade relacionada a problemas na matemática”) a aspectos emocionais. O estudo de Haase et al. (2012) que utilizou o QAM, encontrou diferença entre grupos somente na subescala de autopercepção do desempenho, todavia o critério de divisão da amostra foi dificuldades de aprendizagem na matemática; dessa maneira, as crianças com pior desempenho na matemática também se percebiam como maus alunos nessa disciplina. No presente estudo não houve diferença entre os genótipos em relação ao desempenho matemático, porém os dados demonstraram que o pior desempenho no TDE aritmética está correlacionado com pior autopercepção, corroborando Haase et al. (2012). Embora alguns estudos apontem para uma associação entre desempenho e ansiedade matemática (Wu et al., 2012; Ramirez et al., 2013), tais resultados devem ser vislumbrados com cautela uma vez que as medidas de ansiedade usadas foram combinadas e não se sabe se a diferença entre os grupos devem atribuídas a componentes cognitivos, afetivos, ou ambos. Ainda em relação a esta associação, Krinzinger, Kaufmann e Willmes (2009) observaram que o baixo desempenho não é preditor de aspectos emocionais (ansiedade matemática), mas sim, de aspectos cognitivos (autopercepção do desempenho e atitudes).

As análises de regressão mostraram como a série escolar prediz os níveis de ansiedade matemática, no sentido de que quanto mais velhas as crianças maior o nível de ansiedade. Considerando o ciclo vicioso (Figura 1), podemos pensar que quanto mais velha a criança maior a exposição a experiências de fracasso na matemática. Consequentemente este tipo de atividade torna-se aversiva para a criança e gera respostas ansiosas, sejam elas fisiológicas, cognitivas ou emocionais. Tal raciocínio está de acordo com o estudo longitudinal no qual o desempenho inferior na matemática foi preditor de níveis elevados de ansiedade matemática 6 anos depois (Ma & Xu, 2004). A subescala “QAM - infelicidade relacionada a problemas na matemática”, assim como a série escolar, foi importante no modelo de ambos os sexo, mas nenhuma das outras subescalas que compõem o QAM foram, resultado que é concordante com a análise fatorial realizada por Krinzinger et al. (2007).

Observou-se que o polimorfismo val158met da COMT foi preditor somente no sexo masculino. Desta forma, na fase do desenvolvimento (infância) em que não há uma grande atuação do estradiol, os tipos polimórficos da enzima da COMT podem ser candidatos a

marcadores biológicos da ansiedade matemática no sexo masculino. Meninos homocigotos para valina degradam a dopamina em uma maior velocidade. Esta menor taxa de neurotransmissor em regiões cerebrais associadas ao controle das emoções permite menores níveis de ansiedade. Conclui-se com isso, que a genética seria mais determinante para os meninos, sendo eles mais resilientes aos fatores ambientais. Já as meninas, são mais vulneráveis aos estereótipos sociais (Dowker, 2005). Pode-se justificar que para elas haveria outros fatores psicossociais, que não os avaliados no presente estudo, que poderiam prever a ansiedade matemática. Esta argumentação pode ser inclusive uma demonstração de regulação epigenética da ansiedade matemática.

## 5.5. Conclusão

Nossos resultados sugerem que além de ter implicações sobre aspectos cognitivos do processamento numérico (Júlio-Costa et al., 2013), o polimorfismo val158met da COMT pode estar relacionado a aspectos emocionais: ansiedade matemática. Diferenças estatísticas foram encontradas entre os grupos apontando pior regulação emocional nas crianças do sexo masculino homocigotas para o alelo de valina. Além disso, o genótipo da COMT foi preditor dos níveis de ansiedade matemática nos meninos, enquanto no sexo feminino o modelo abarcou somente série escolar e outro aspecto emocional da ansiedade matemática. O presente estudo é pioneiro na investigação das bases genéticas da ansiedade matemática e novos trabalhos devem visar esclarecer melhor esta influência aumentando o tamanho amostral e incluindo outras medidas neuropsicológicas (p. ex. memória de trabalho) e polimorfismos (p. ex. 5HTTLPR) relacionados.

## 5.6. Referências Bibliográficas

- Angelini, A. L., Alves, I. C. B., Custódio, E. M., Duarte, W. F. & Duarte, J. L. M. (1999). *Matrizes Progressivas Coloridas de Raven: Escala Especial. Manual*. São Paulo: CETEPP.
- Armfield, J. M. (2006) Cognitive vulnerability: a model of the etiology of fear. *Clinical Psychology Review*, 26(2), 746-768.
- 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.; Krause, J. A., & Hopko, D. R. (2007). Is math anxiety a mathematical learning disability? In Berch, D. B. & Mazzocco, M. M. M. (Ed.) *Why Is Math So Hard for Some Children? The Nature and Origins of Mathematical Learning Difficulties and Disabilities*. Baltimore: Brookes, pp. 329–348.

- Ashcraft, M. H; Ridley, K. S. (2005) Math anxiety and its cognitive consequences. A tutorial review. In: Campbell, J. I. D. (Org.) *Handbook of mathematical cognition*. New York: Psychology Press, p. 315-327.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., & Munafò, M. R. (2008). Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism. *Biological psychiatry*, 64(2), 137-144.
- Baumann, C., Klauke, B., Weber, H., Domschke, K., Zwanzger, P., Pauli, P., ... & Reif, A. (2013). The interaction of early life experiences with COMT val158met affects anxiety sensitivity. *Genes, Brain and Behavior*, 12(8), 821-829.
- 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.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... & Weinberger, D. R. (2004). Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807-821.
- Chinn, s. (2007). *Dealing with Dyscalculia: Sum Hope 2*. London: Souvenir Press.
- Chinn, S. (2009). Mathematics anxiety in secondary students in England. *Dyslexia*, 15(1), 61-68.
- Costa, A. J., Silva, J. B. L., Chagas, P. P., Krinzinger, H., Lonneman, J., Willmes, K., ... & Haase, V. G. (2011). A hand full of numbers: a role for offloading in arithmetics learning?. *Frontiers in psychology*, 2.
- Diamond, A. (2011). Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex. *Progress in Brain Research*, 189, 319-339.
- Domschke, K., Baune, B. T., Havlik, L., Stuhmann, A., Suslow, T., Kugel, H., ... & Dannlowski, U. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene variation: Impact on amygdala response to aversive stimuli. *Neuroimage*, 60(4), 2222-2229.
- Dowker, A. (2005). *Individual Differences in Arithmetic. Implications for Psychology, Neuroscience and Education*. Hove: Psychology Press.
- Espejo, E. F. (1997). Selective dopamine depletion within the medial prefrontal cortex induces anxiogenic-like effects in rats placed on the elevated plus maze. *Brain research*, 762(1-2), 281-284.
- Evans, J., Xu, K., Heron, J., Enoch, M. A., Araya, R., Lewis, G., ... & Goldman, D. (2009). Emotional symptoms in children: the effect of maternal depression, life events, and COMT genotype. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(2), 209-218.
- Furmark, T. (2009). Neurobiological aspects of social anxiety disorder. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 46(1), 5.
- Gadow, K. D., Roohi, J., DeVincent, C. J., Kirsch, S., & Hatchwell, E. (2009). Association of COMT (Val158Met) and BDNF (Val66Met) gene polymorphisms with anxiety, ADHD and tics in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(11), 1542-1551.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic

- changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(17), 9991-9996.
- Haase, V. G., Júlio-Costa, A., Antunes, A. M., & Alves, I. S. (2012). Heterogeneidade cognitiva nas dificuldades de aprendizagem da matemática: uma revisão bibliográfica. *Psicologia em Pesquisa (UFJF)*, 6, 139-150.
- 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.
- Haase, V. G., Silva, J. B. L., Antunes, A. M., Starling-Alves I., Júlio-Costa, A., Pinheiro-Chagas, P., ... & Wood, G. (2013). Com quantos bytes se reduz a ansiedade matemática? A inclusão digital como uma possível ferramenta na promoção do capital mental. In L. E. L. R. do Valle, J. W. da Costa e M. J. V. M. de Matos (Eds.), *Educação Digital*. Porto Alegre, RS: Artmed.
- Halberda, J., Mazocco, M. M., & Feigenson, L. (2008). Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature*, 455(7213), 665-668.
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghghi, F., Klein, D. F., ... & Knowles, J. A. (2002). Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biological psychiatry*, 51(7), 591-601.
- Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3037-3045.
- Hembree, R. (1990). The nature, effects, and relief of mathematics anxiety. *Journal for research in mathematics education*, 33-46.
- Herrmann, M. J., Würflein, H., Schreppel, T., Koehler, S., Mühlberger, A., Reif, A., ... & Fallgatter, A. J. (2009). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects neural correlates of aversive stimuli processing. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 9(2), 168-172.
- Hopko, D. R., McNeil, D. W., Zvolensky, M. J., & Eifert, G. H. (2002). The relation between anxiety and skill in performance-based anxiety disorders: A behavioral formulation of social phobia. *Behavior Therapy*, 32(1), 185-207.
- Hosák, L. (2007). Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *European Psychiatry*, 22(5), 276-281.
- Jiang, H., Xie, T., Ramsden, D. B., & Ho, S. L. (2003). Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*, 45(7), 1011-1018.
- Júlio-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. *Frontiers in psychology*, 4.
- Karoum, F., Chrapusta, S.J., Egan, M.F. (1994). 3-Methoxytyramine is major metabolite of release dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *Journal of Neurochemistry*, 63(1), 972-979.

- Krendl, A. C., Richeson, J. A., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2008). The Negative Consequences of Threat A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation of the Neural Mechanisms Underlying Women's Underperformance in Math. *Psychological Science*, 19(2), 168-175.
- Krinzinger H., Kaufmann L., Dowker A., Thomas G., Graf M., Nuerk H-C., Willmes K. (2007). Deutschsprachige Version des Fragebogens für Rechenangst (FRA) für 6- bis 9-jährige Kinder. *Zeitschrift für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 35,341–351.
- Krinzinger, H., Kaufmann, L., & Willmes, K. (2009). Math anxiety and math ability in early primary school years. *Journal of psychoeducational assessment*, 27(3), 206-225.
- Lehto, K., Akkermann, K., Parik, J., Veidebaum, T., & Harro, J. (2013). Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *European Psychiatry*, 28(8), 492-498.
- Lopes-Silva, J. B., Moura, R., Júlio-Costa, A., Haase, V.G., & Wood, G. (2014). Phonemic awareness as a pathway to number transcoding. *Frontiers in Psychology*, 5, 13.
- Ma, X. (1999). A meta-analysis of the relationship between anxiety toward mathematics and achievement in mathematics. *Journal for research in mathematics education*, 520-540.
- Ma, X., & Xu, J. (2004). The causal ordering of mathematics anxiety and mathematics achievement: a longitudinal panel analysis. *Journal of Adolescence*, 27(2), 165-179.
- Mathew, S. J., & Ho, S. (2006). Etiology and neurobiology of social anxiety disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67, 9.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 918-927.
- Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16(3), 1215.
- 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. *Journal of experimental child psychology*, 116(3), 707-727.
- Oliveira-Ferreira, F., Costa, D., Micheli, L., Oliveira, L., Pinheiro-Chagas, P., & Haase, V. (2012). School Achievement Test: Normative data for a representative sample of elementary school children. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 157 - 164.
- Olsson, C. A., Byrnes, G. B., Anney, R. J. L., Collins, V., Hemphill, S. A., Williamson, R., & Patton, G. C. (2007). COMT Val158Met and 5HTTLPR functional loci interact to predict persistence of anxiety across adolescence: Results from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Genes, brain and behavior*, 6(7), 647-652.
- Pełka-Wysiecka, J., Ziętek, J., Grzywacz, A., Kucharska-Mazur, J., Bienkowski, P., & Samochowiec, J. (2012). Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 40-46.
- Raghubar, K. P., Barnes, M. A., & Hecht, S. A. (2010). Working memory and mathematics: A review of developmental, individual difference, and cognitive approaches. *Learning and Individual Differences*, 20(2), 110-122.

- Ramirez, G., Gunderson, E. A., Levine, S. C., & Beilock, S. L. (2013). Math Anxiety, Working Memory, and Math Achievement in Early Elementary School. *Journal of Cognition and Development, 14*(2), 187-202.
- Roy, J. R., Chakraborty, S., & Chakraborty, T. R. (2009). Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 15*(6), RA137-45.
- Rubinsten, O., & Tannock, R. (2010). Mathematics anxiety in children with developmental dyscalculia. *Behavioral and brain functions BBF, 6*(1), 46.
- Ruiz-Sanz, J. I., Aurrekoetxea, I., del Agua, A. R., & Ruiz-Larrea, M. B. (2007). Detection of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism by a simple one-step tetra-primer amplification refractory mutation system-PCR. *Molecular and cellular probes, 21*(3), 202-207.
- Smolka, M. N., Bühler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X. Z., Moayer, M., ... & Heinz, A. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular psychiatry, 12*(3), 307-317.
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., ... & Heinz, A. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience, 25*(4), 836-842.
- Standaert, D., & Galanter, J.M. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In D.E. Golan, A.H. Tashjian, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong (Eds.), *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatologia da farmacoterapia* (pp. 166-185). Rio de Janeiro: Nova Guanabara.
- Stein, L. M. (1994). TDE. *Teste de desempenho escolar. Manual para aplicação e interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Thomas, G. & Dowker, A. Mathematics anxiety and related factors in young children; *Paper presented at British Psychological Society Developmental Section Conference*; Bristol, UK. Sep. 2000.
- 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*.
- Wu, S. S., Barth, M., Amin, H., Malcarne, V., & Menon, V. (2012). Math anxiety in second and third graders and its relation to mathematics achievement. *Frontiers in psychology, 3*.
- Xie, T., Ho, S. L., & Ramsden, D. (1999). Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Molecular Pharmacology, 56*(1), 31-38.
- Young, C. B., Wu, S. S., & Menon, V. (2012). The neurodevelopmental basis of math anxiety. *Psychological science, 23*(5), 492-501.



## 6. Considerações finais

Esta dissertação teve como objetivo investigar o impacto do polimorfismo val158met da COMT sobre aspectos cognitivos gerais (memória de trabalho) e específicos (senso numérico) e aspectos emocionais (ansiedade matemática) do processamento numérico. A revisão integrativa indicou como a literatura com população infantil é escassa e apontou a direção para que as lacunas fossem preenchidas. O primeiro artigo experimental demonstrou que a variação genética da COMT influencia o desempenho de crianças em tarefas de transcodificação e senso numérico, com vantagens para o alelo de metionina. Já o segundo estudo revelou um efeito contrário, maior benefício para os homozigotos do alelo de valina em relação a componentes emocionais da aprendizagem matemática.

Tanto os estudos experimentais sobre cognição numérica, quanto a revisão integrativa para populações infantis/adolescentes são inéditos na literatura, até onde pode-se constatar. Os resultados ainda não têm implicações diretas sobre a interface neurociências e educação, entretanto, em uma visão otimista, podem ser considerados passos para a consolidação das bases genéticas da aprendizagem da matemática. Além disso, estes estudos contribuem também para investigação dos mecanismos genéticos subjacentes ao transtorno de aprendizagem na matemática.

O transtorno de aprendizagem da matemática afeta de 3 a 6% de crianças em idade escolar (Shalev, Manor & Gross-Tsur, 2005), no entanto ele não é tão conhecido como o transtorno de aprendizagem da leitura. Na verdade, o estudo das dificuldades de aprendizagem da matemática é recente. Os modelos cognitivos de processamento numérico datam somente a partir de 29 anos atrás (McCloskey, Caramazza & Basili, 1985; Dehaene & Cohen, 1995) e os mecanismos subjacentes ao transtorno são muito heterogêneos (Haase, Costa, Antunes, Alves, 2012).

As dificuldades de aprendizagem na matemática podem aparecer em virtude de déficits no senso numérico (Mazzocco, Feigenson & Halberda, 2011), na memória de trabalho (Raghubar, Barnes, & Hecht, 2010) ou mesmo no processamento fonológico (Lopes-Silva et al., 2014). A defasagem escolar provoca desmoralização e baixa-estima (American Psychiatric Association, 2000) impactando negativamente sobre aspectos psicossociais da vida dos indivíduos (Auerbach, Gross-Tsur, Manor & Shalev, 2008) e futuramente em seu

poder econômico aquisitivo e possíveis envolvimento (Bynner & Parsons, 2006; Parsons & Bynner, 1997).

Apesar dos desfechos desfavoráveis tanto para o indivíduo quanto para sua família e até mesmo para o país (se pensarmos em capital mental), pouco se sabe sobre as bases genéticas do transtorno de aprendizagem da matemática. Os estudos da presente dissertação indicam que mecanismos regulatórios dopamérgicos podem estar envolvidos na manifestação dos sintomas desse transtorno, influenciando fatores cognitivos específicos como senso numérico e emocionais, ansiedade matemática. Contudo, diferenças em relação a domínios cognitivos gerais que também influenciam o desempenho matemático não foram encontradas e precisam de melhores investigações.

Novas pesquisas devem ser realizadas com o intuito de confirmar os resultados aqui demonstrados. Entretanto para produção de dados mais conclusivo, torna-se necessário que estudos futuros restrinjam a faixa etária utilizada. A infância é uma fase em que acontecem rápidas modificações no cérebro dos indivíduos e uma amostra com idades mais próximas evita interferências de variáveis do desenvolvimento. Além disso, pesquisas com crianças com o transtorno de aprendizagem na matemática devem ajudar a esclarecer se o gene da COMT pode ser um candidato a marcador biológico. Descobertas nesse sentido ainda são muito escassas na literatura e podem auxiliar na validação nosológica do transtorno. O uso de medidas mais refinadas deve ser priorizado no sentido tanto de gerar dados mais coesos para realização de análises mais robustas, quanto para investigar não somente efeitos diretos, mas de mediação e moderação.

## Referências

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th Ed.). Washington, DC: Author.
- Auerbach, J. G., Gross-Tsur, V., Manor, O., & Shalev, R. S. (2008). Emotional and behavioral characteristics over a six-year period in youths with persistent and nonpersistent dyscalculia. *Journal of Learning Disabilities, 41*(3), 263-273.
- Bynner, J., & Parsons, S. (2006). *Does Numeracy Matter More? Education*. National Research and Development Centre for Adult Literacy and Numeracy, Institute of Education, University of London.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition, 1*(1), 83-120.

- Lopes-Silva J.B., Moura R., Júlio-Costa A., Haase V.G. & Wood G. (2014) Phonemic awareness as a pathway to number transcoding. *Frontiers in Psychology*. 5:13. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00013.
- Mazzocco, M. M. M., Feigenson, L., and 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.1467-48 8624.2011.01608.x.
- McCloskey, M., Caramazza, A., 1 and Basili, A. (1985). Cognitive mechanisms in number processing and calculation: Evidence from dyscalculia. *Brain and cognition*, 4:2, 171-196.
- Parsons, S., & Bynner, J. (1997). Numeracy and employment. *Education + Training*, 39(2), 43-51.
- Raghubar, K. P., Barnes, M. A., & Hecht, S. A. (2010). Working memory and mathematics: A review of developmental, individual difference, and cognitive approaches. *Learning and Individual Differences*, 20(2), 110-122.
- Shalev, R. S., Manor, O., & Gross-Tsur, V. (2005). Developmental dyscalculia: a prospective six-year follow-up. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(2), 121-125.



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

**Parecer nº. ETIC 42/08**

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

### **DECISÃO**

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

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

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