



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

VANESSA GALENO DE SOUSA

**POLIMORFISMOS NOS GENES *HTR1A* E *HTR2A* INFLUENCIAM O
RECRUTAMENTO DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL NO CÓRTEX
FRONTOPARIENTAL**

PARNAÍBA - PI

2021

VANESSA GALENO DE SOUSA

**POLIMORFISMOS NOS GENES *HTR1A* E *HTR2A* INFLUENCIAM O
RECRUTAMENTO DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL NO CÓRTEX
FRONTOPARIENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Área de Concentração:

Medicina Investigativa e Marcadores Epidemiológicos

Orientadora:

Dr^a France Keiko Nascimento Yoshioka

PARNAÍBA - PI

2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Professor Cândido Athayde
Serviço de Processos Técnicos

S725p Sousa, Vanessa Galeno de
Polimorfismos nos genes *HTR1A* e *HTR2A* influenciam o recrutamento de memória de trabalho visuoespacial no córtex frontoparietal [recurso eletrônico] / Vanessa Galeno de Sousa. – 2021.
1 Arquivo em PDF.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) - Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2021.

Orientação: Dr^a France Keiko Nascimento Yoshioka

1. Serotonina. 2. Memória de Trabalho. 3. Córtex Frontoparietal. I.
Título.

CDD 612.825

VANESSA GALENO DE SOUSA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

APROVADA EM: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro)

Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – *Campus* Ministro Reis Velloso
(Membro)

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

A pandemia da COVID-19 começou assim que foram completados os 6 primeiros dos corridos 24 meses que temos disponível, a princípio, para o cumprimento de todas as etapas e desenvolvimento dos nossos trabalhos. De quinze em quinze dias, os decretos de quarentena e isolamento social foram mudando toda uma estruturação que estava exaustivamente planejada e já em execução há um tempo. O medo, a ansiedade e a tristeza pelas tais circunstâncias acabaram por dividir espaço, com bastante frequência, com as muitas horas dedicadas aos estudos e análises para que, mesmo com um ritmo um pouco mais lento e complicado, tudo continuasse seguindo. Nada disso seria possível sem o auxílio e o suporte de pessoas que, de forma direta ou indireta, ajudaram-me a manter tudo nos eixos e seguir em frente, mesmo dentro de um cenário um pouco tenso e caótico.

Primeiramente, agradeço a **Deus**, Pai de infinita bondade e misericórdia, por toda força concedida a mim, amor, resiliência, ânimo e pela minha saúde e a dos meus. Obrigada por ter me permitido chegar até aqui, e por não deixar que nada me falte, seja material ou espiritual.

A minha família, em especial **meus pais (Cosma e Marcos)**; que me dão apoio de maneira incondicional em tudo que me proponho a fazer. Pelo seu interesse nos meus trabalhos e nos projetos subsequentes, por toda atenção e conselhos sobre minha formação. Por não medirem esforços ao tirarem de si para saciar minhas necessidades para que eu pudesse/possa continuar crescendo cada vez mais. Espero compensar tudo isso em breve.

A Prof^a **Keiko Yoshioka** pela oportunidade de ter me permitido estagiar com seu grupo de pesquisa ainda no terceiro período da minha graduação e, posteriormente, ter sido sua orientanda na iniciação científica, além de, também agora no mestrado. Obrigada por ter abraçado a proposta da LiAGen, por ter acreditado na ideia e aceitado coordenar esse projeto de mostrar o quão maravilhosa a genética é, dentro e fora dos muros da universidade. Ter sido sua aluna durante esses anos e realizado todo esse trabalho me fez sentir completa e com sensação de dever cumprido como uma estudante, profissional e pesquisadora. Obrigada, professora, por sua paciência, auxílio, confiança, espaço para que eu pudesse exercitar minha autonomia e por todo conhecimento investido em mim. Sou imensamente grata.

A todos os demais professores do PPGCBM e em especial aos professores **Giovanny Pinto** e **Silmar Teixeira** por tudo que aprendi na pesquisa, pelas valorosas contribuições e incentivo ao conhecimento científico na genética humana e neurociências.

Ao **Hygor Fernandes** e **Victor Marinho (Victinho)** pela disponibilidade, paciência e por todo o apoio na pesquisa e construção do trabalho.

Aos colegas do **Laboratório de Neuro-Inovação e Tecnologia (NITLab)**, **Laboratório de Genética e Biologia Molecular** e ao **Grupo de Estudos em Genética Humana e Médica – GEHMED**, em especial a **Bárbara Rebeca** e **Romério Filho**, pelo companheirismo, amizade, por sua responsabilidade, proatividade e bom humor que por inúmeras vezes me ajudaram a acalmar a cabeça a achar a solução necessária. Desejo todo o sucesso do mundo a vocês e que continuem crescendo e evoluindo exponencialmente que nem os Pokémon do Romério.

Aos demais colegas vizinhos de laboratório no **Núcleo de Pesquisa e Pós-graduação da UFDPAr**.

A **Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr)** pela concessão da bolsa de pós-graduação.

A todos os **participantes desta pesquisa** que voluntariamente se disponibilizaram a ajudar na contribuição científica.

A todos os **servidores e técnicos da UFDPAr**, por sua gentileza e pela compreensão no excesso de horas trabalhadas, principalmente aos finais de semana.

A todos os demais que de maneira direta e indireta contribuíram para minha caminhada, no desenvolvimento e realização deste trabalho.

MUITO OBRIGADA!

“Transmita o que aprendeu. Força, mestria. Mas fraqueza, insensatez, fracasso também. Sim, fracasso acima de tudo. O maior professor, o fracasso é. Luke, nós somos o que eles crescem além. Esse é o verdadeiro fardo de todos os mestres.”

Mestre Yoda – Star Wars: o último Jedi

RESUMO

A memória de trabalho é definida como um sistema que proporciona um armazenamento e manipulação temporária da informação a fim de executar tarefas cognitivas. O desempenho de tarefas que a envolvem tem sido associado com padrões neurofisiológicos do córtex pré-frontal e córtex parietal, os quais são mensurados por eletroencefalograma. Os polimorfismos *HTR1A* -1019C/G, *HTR2A* T102C e *HTR2A* A-1438G têm sido associados à disponibilidade de receptores serotoninérgicos, bem como no entendimento da memória espacial do indivíduo e da dinâmica molecular envolvida na memória de trabalho. Este estudo teve como objetivo analisar a influência dos polimorfismos nos genes *HTR1A* e *HTR2A* associado ao desempenho e diferenças interindividuais durante a tarefa de memória de trabalho visuoespacial, além das modulações da frequência da banda teta. Foram recrutados 178 voluntários do sexo masculino, com idade entre 18 e 32 anos, sendo a média de idade de 22,77 (\pm 2,97) anos, que não tivessem utilizado drogas psicotrópicas e sem histórico de doenças neurológicas. A análise das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos mostrou que a população estudada está em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). A frequência alélica observada foi de C = 48,5% e G = 51,4% para *HTR1A* -1019C/G, T = 40,7% e C = 59,2% para *HTR2A* T102C, A = 40,4% e G = 59,5% para *HTR2A* A-1438G. Ao analisar a variável comportamental por meio de uma *two-way mixed factorial* ANOVA em relação à tarefa realizada, com base nos fatores: genótipos e fator eixo (plano horizontal: X e plano vertical: Y), verificou-se que os resultados apresentaram efeito principal para eixo para os três polimorfismos analisados ($p < 0,0001$), independente das combinações genotípicas e dos agrupamentos inter e intragênicos. Portanto, não se pode afirmar que os genótipos não interferem na realização da tarefa, mas que a aleatoriedade dos planos de ativação do estímulo de mira ao alvo, horizontal e vertical, influenciem no desempenho da tarefa, considerando sua natureza rápida e individual. O resultado da regressão logística binária com base na expressão da serotonina: agrupamento de baixa expressão de serotonina vs. expressão normal de serotonina também não indicou associação estatisticamente significativa para os eixos relacionados a tarefa para nenhum dos polimorfismos ($p > 0,05$). Já os resultados observados nas análises neurofisiológicas pelo teste *three-way mixed factorial* ANOVA para a banda teta, demonstraram significância dos genótipos com o alelo mutante, hetero e homocigoto, nos três polimorfismos estudados, com as subáreas do córtex pré-frontal e córtex parietal, indicando um maior recrutamento neural dessas regiões para realização da tarefa. Conclui-se que, os achados deste estudo nos permitem constatar que os polimorfismos estudados parecem não interferir diretamente na análise comportamental, sugerindo que não estejam relacionados com tarefas rápidas, mas de natureza na qual a memorização de múltiplos itens. Já em uma perspectiva neurofisiológica, os alelos *HTR1A* -1019G, *HTR2A* 102C e *HTR2A* -1438G podem modular a atividade de memória de trabalho na rede frontoparietal, exigindo uma maior ativação dessa área para realização de exercícios espaciais.

Palavras-chave: Serotonina. Memória de Trabalho. Córtex frontoparietal.

ABSTRACT

Working memory is defined as a system that provides temporary storage and manipulation of information in order to perform cognitive tasks. The performance of tasks that involve it has been associated with neurophysiological patterns in the prefrontal and parietal cortex, which are measured by electroencephalogram. The polymorphisms *HTR1A* -1019C/G, *HTR2A* T102C and *HTR2A* A-1438G have been associated with the availability of serotonin receptors, as well as with the understanding of the individual's spatial memory and the molecular dynamics involved in working memory. This study aimed to analyze the influence of polymorphisms in the *HTR1A* and *HTR2A* genes associated with performance and inter-individual differences during the visuospatial working memory task, in addition to theta band frequency modulations. A total of 178 male volunteers, aged between 18 and 32 years, with a mean age of 22.77 (\pm 2.97) years, who had not used psychotropic drugs and had no history of neurological diseases, were recruited. The analysis of the genotypic and allelic frequencies of the polymorphisms showed that the studied population is in Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). The allelic frequency observed was C = 48.5% and G = 51.4% for *HTR1A* -1019C/G, T = 40.7% and C = 59.2% for *HTR2A* T102C, A = 40.4% and G = 59.5% for *HTR2A* A-1438G. When analyzing the behavioral variable by ANOVA *mixed factorial* in relation to the task performed, based on the factors: genotypes and axis factor (horizontal plane: X and vertical plane: Y), it was found that the results showed a main effect for the axis for the three polymorphisms analyzed ($p < 0.0001$), regardless of genotypic combinations and inter- and intragenic groupings. Therefore, it cannot be said that the genotypes do not interfere with the task performance, but that the randomness of the targeting stimulus activation plans, horizontal and vertical, influence the task performance, considering its rapid and individual nature. The result of binary logistic regression based on 5-HT expression: 5-HT low expression cluster vs. Normal 5-HT expression also did not indicate a statistically significant association for the task-related axes for any of the polymorphisms ($p > 0.05$). The results observed in the neurophysiological analyzes by the three-way mixed factorial ANOVA test for the theta band, showed the significance of the genotypes with the mutant, hetero and homozygous allele, in the three studied polymorphisms, with the subareas of the prefrontal cortex and the parietal cortex, indicating greater neural recruitment of these regions to perform the task. It is concluded that the findings of this study allow us to verify that the studied polymorphisms do not seem to interfere directly in the behavioral analysis, suggesting that they are not related to fast tasks, but of a nature in which the memorization of multiple items. From a neurophysiological perspective, the alleles *HTR1A* -1019G, *HTR2A* 102C and *HTR2A* -1438G can modulate WM activity in the frontoparietal network, requiring greater activation of this area to perform spatial exercises.

Keywords: Serotonin. Working Memory. Frontoparietal cortex.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação dos processos de codificação, armazenamento e consolidação dos processos da memória.....	16
Figura 2 – Modelo de Baddeley e Hitch.....	19
Figura 3 – Ilustração sobre neurotransmissão registrada em EEG na PEPS e PIPS.....	25
Figura 4 - Representação da localização do tálamo no encéfalo.....	26
Figura 5 – O sistema internacional 10-20 visto de (A) esquerda e (B) acima da cabeça. A1 e A2 = lóbulo da orelha, C = central, Pg = nasofaríngeo, P = parietal, F = frontal, Fp = polar frontal, O = occipital.....	27
Figura 6 – Esquema sobre neurotransmissores.....	29
Figura 7 – Representação esquemática da biossíntese, neurotransmissão e metabolismo da 5-HT.....	30
Figura 8 – Representação da liberação de serotonina no SNC, originado no núcleo da rafe.....	31
Figura 9 – Localização do gene <i>HTR1A</i> no cromossomo 5.....	33
Figura 10 – Localização do gene <i>HTR2A</i> no cromossomo 13.....	34
Figura 11 – Posição do participante durante a tarefa de MT.....	39
Figura 12 – Imagem ilustrativa sobre a tarefa de MT visuoespacial	40
Figura 13 – Representação da distribuição dos eletrodos no córtex cerebral durante a realização do EEG, estando em destaque os selecionados neste estudo.....	41
Figura 14 – Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>HTR1A</i> - 1019C/G.....	45
Figura 15 – Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>HTR2A</i> T102C.....	45
Figura 16 – Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo <i>HTR2A</i> A-1438G.....	45
Figura 17 - Padrão de bandas encontradas para os genótipos do <i>HTR1A</i> - 1019C/G em gel de poliacrilamida a 8%.....	48
Figura 18 - Padrão de bandas encontradas para os genótipos do <i>HTR2A</i> T102C em gel de poliacrilamida a 8%.....	48
Figura 19 - Padrão de bandas encontradas para os genótipos do <i>HTR2A</i> A-1438G em gel de poliacrilamida a 8%.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sequências de <i>primers</i> para ampliações das regiões de interesse dos genes <i>HTR1A</i> e <i>HTR2A</i>	43
Tabela 2 – Protocolo da PCR para os polimorfismos nos genes <i>HTR1A</i> e <i>HTR2A</i>	43
Tabela 3 – Programa de termociclagem para os polimorfismos nos genes <i>HTR1A</i> e <i>HTR2A</i>	43
Tabela 4 - Análise das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos em <i>HTR1A</i> e <i>HTR2A</i>	47
Tabela 5 – <i>Two-way mixed factorial</i> ANOVA para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nos polimorfismos <i>HTR1A</i> -1019C/G (CC =0, GC=1 e GG=2), <i>HTR2A</i> T102C (TT=0, TC=1 e CC=2), e <i>HTR2A</i> A-1438G (AA=0, GA=1 e GG=2).....	50
Tabela 6 – <i>Two-way mixed factorial</i> ANOVA para as variáveis comportamentais eixo X e eixo Y com base nos agrupamentos <i>HTR1A</i> -1019C/G (GG + GC vs. CC), <i>HTR2A</i> T102C (CC + TC vs. TT), e <i>HTR2A</i> A-1438G (GG + GA vs. AA).....	50
Tabela 7 – <i>Two-way mixed factorial</i> ANOVA para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nos agrupamentos <i>HTR1A</i> -1019C/G vs. <i>HTR2A</i> T102C vs. <i>HTR2A</i> -1438G.....	51
Tabela 8 - Modelo de regressão para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nos polimorfismos <i>HTR1A</i> -1019C/G (GG + GC vs. CC), <i>HTR2A</i> T102C (CC + TC vs. TT), e <i>HTR2A</i> A-1438G (GG + GA vs. AA).....	53
Tabela 9 - <i>Three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos (CC, GC e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$	54
Tabela 10 - <i>Three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos (CC, GC e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$	55

Tabela 11 - <i>Three-way mixed factorial</i> ANOVA para os agrupamentos dos genótipos (AA, GA e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$	56
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
CPF	Córtex pré-frontal
CPFA	Córtex pré-frontal anterior
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPFVL	Córtex pré-frontal ventrolateral
CPP	Córtex parietal posterior
DEAF-1	<i>Deformed epidermal autoregulatory factor 1 homolog - Drosopila</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNTP	Desoxirribonucleotídeos fosfatados
DPE	Densidade de potência espectral
EEG	Eletroencefalograma
ICA	Análise de componentes independentes
fMRI	Imagem por ressonância magnética funcional
MT	Memória de trabalho
MAO	Monoamina oxidase
NURD	<i>Nuclear deformed epidermal autoregulatory fator</i> / Fator de transcrição nuclear autorregulatório deformado
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> /Reação em Cadeia da Polimerase
SERT	Transportador membranar de serotonina
SNC	Sistema nervoso central
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> / Polimorfismo de Nucleotídeo Único
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	Transformada de Fourier
TOC	Transtorno obsessivo compulsivo
TPH	Enzima triptofano hidroxilase
5-HT	5 – hidroxitriptamina ou Serotonina
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indolacético
5-HTP	L-5-hidroxitriptofano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 MEMÓRIA DE TRABALHO E CÓRTEX FRONTOPARIENTAL.....	16
2.2 MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL.....	19
2.3. ELETROENCEFALOGRAMA E MEMÓRIA DE TRABALHO.....	24
2.4 VIA SEROTONINÉRGICA.....	28
2.5. POLIMORFISMOS NOS GENES <i>HTR1A</i> E <i>HTR2A</i>	32
2.5.1 Gene <i>HTR1A</i>.....	32
2.5.2 Gene <i>HTR2A</i>.....	34
3. OBJETIVO	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4. METODOLOGIA.....	38
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRAGEM E ASPECTOS ÉTICOS.....	38
4.2 OBTENÇÃO DO SINAL DE EEG DURANTE A TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL.....	39
4.3. TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL.....	40
4.4 EXTRAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E EXTRAÇÃO DE DNA	42
4.5 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS <i>HTR1A</i> -1019C/G, <i>HTR2A</i> T102C E <i>HTR2A</i> A-1438G	42
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5 RESULTADOS	47
5.1 FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS, ALÉLICAS E EQUILÍBRIO DE HARDY- WEIMBERG	47
5.2 ANÁLISE DO DESEMPENHO COMPORTAMENTAL ASSOCIADO AOS POLIMORFISMOS NOS GENES <i>HTR1A</i> E <i>HTR2A</i>	49
5.3 ANÁLISE NEUROFISIOLÓGICA ASSOCIADA AOS POLIMORFISMOS NOS GENES <i>HTR1A</i> E <i>HTR2A</i>	53
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) ..	88
ANEXO 2 – INVENTÁRIO DE EDINBURGH	91

1. INTRODUÇÃO

Estudos sobre memória de trabalho (MT) têm sido relevantes para uma melhor compreensão da funcionalidade cerebral, sendo essa definida como um tipo de memória de desempenho rápido proporcionando um armazenamento e manipulação temporária das informações a fim de executar tarefas cognitivas (i.e., compreensão do idioma, leitura e raciocínio), além de meio para orientação no universo social e físico (BADDELEY, 1986; GATHERCOLE, 2000; ANDRADE, 2004; GOLDBERG, 2009). A habilidade visuoespacial abrange uma variedade de atributos que podem envolver a MT. Há um interesse crescente em habilidades visuoespaciais individuais e seu papel na aprendizagem ambiental da navegação, já que elas podem ser fatores-chave para explicar como o desempenho da navegação varia entre os indivíduos (MENEHETI, 2016). Nesse contexto, o desempenho da MT se relaciona à sinalização serotoninérgica do Sistema Nervoso Central (SNC), em especial a atuação do córtex cerebral devido a execução e codificação de aspectos neurobiológicos envolvidos no comportamento cognitivo (WILKOSC et al., 2010), estando a arquitetura neural desse tipo de memória intimamente relacionada a rede frontoparietal (BARNES et al., 2016; EKMAN et al., 2016; ERIKSSON et al., 2015; FITCH et al., 2016; LAMP et al., 2016). O córtex pré-frontal (CPF) participa de uma variedade de funções cognitivas superiores como pensamento, raciocínio, planejamento e tomada de decisão (GOLDMAN-RAKIC, 1987; MILLER, 2000; MILLER & COHEN, 2001; FUSTER, 2015; FUNAHASHI, 2015). Já a região correspondente ao córtex parietal posterior (CPP), também possui uma funcionalidade mais complexa, sendo uma base para processar todos os estímulos que vemos e coordenar todos os movimentos. É ele quem se organiza para que possamos sentir e compreender a realidade que nos rodeia (CIARAMELLI et al., 2010; DE FARIA et al., 2006; LIBOVNER et al., 2020; WHITLOCK, 2017). O desempenho de tarefas que envolvem MT tem sido associado com padrões neurofisiológicos da rede frontoparietal, os quais são mensurados pelo eletroencefalograma (EEG), que demonstra o comportamento eletrofisiológico das células nervosas por meio das frequências de ondas eletroencefalográficas. Considerando que a serotonina (5-HT) influencia na modulação de ações executivas e de cognição, diferenças individuais acerca dessas ações, assim como alterações eletrocorticais, podem ser detectáveis durante o desempenho de tarefas (MENESES, 2015; JENKINS et al., 2016). As

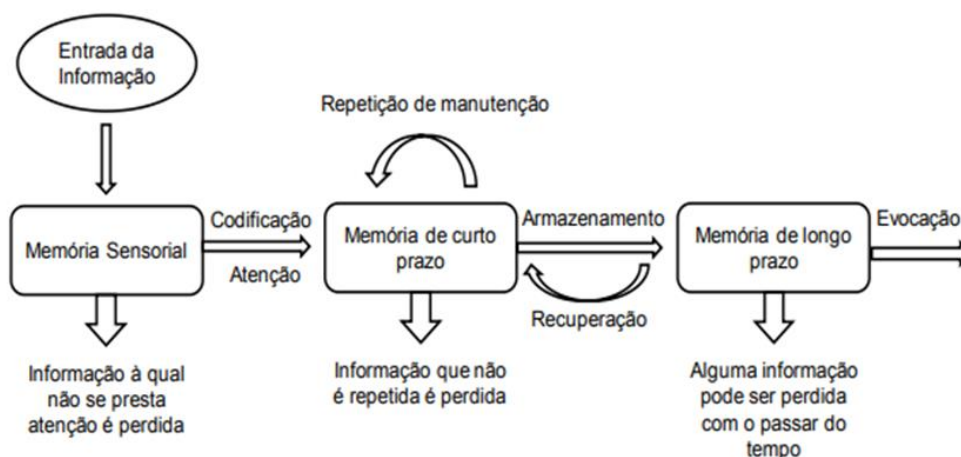
diferenças individuais na MT podem ser atribuídas a fatores ambientais e genéticos, sendo esse último estimado entre 33% e 49% (ANDO, 2001; MATTAY, 2008). Com isso, variações quanto à disponibilidade dos receptores serotoninérgicos, sua influência no âmbito espacial e de memorização do indivíduo, têm sido alvos de discussão (NICHOLS et al., 2008; WILKOSC et al., 2010). Assim, entende-se que o estudo de polimorfismos em genes que codificam receptores serotoninérgicos como, o *HTR1A* e *HTR2A*, são alvos promissores na investigação acerca da análise cognitiva do indivíduo, seja em contextos de atividades diárias, bem como em experimentos controlados por meio de tarefas que envolvam a MT. Dessa forma, o presente estudo contribui para a compreensão das bases neurofisiológicas e moleculares da MT, e possibilita o desenvolvimento de padrões de rastreamento para doenças caracterizadas por *déficit* de memória visuoespacial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MEMÓRIA DE TRABALHO E CÓRTEX FRONTOPARIENTAL

De forma expressivamente competente, o cérebro humano administra e se adapta a novas conjunturas. Os mecanismos neurais de memória e atenção são muito importantes para o bem-estar psicológico e para a saúde, e a avaliação desses mecanismos é importante tarefa na prática clínica (KENT, 2016). A memória pode ser caracterizada como aquisição, armazenamento e evocação de informações, sendo que cada um desses processos é importante para a formação da mesma, independente da classificação utilizada para avaliá-la (GOLDBERG, 2009; SCHNEEGANS, 2017) (Figura 1). Apesar da quantidade e complexidade dos processos que envolvem sua formação, usamos praticamente as mesmas regiões do cérebro e mecanismos moleculares semelhantes para a construção de memórias distintas, exceto as áreas de linguagem (IZQUIERDO, 2002).

Figura 1: Representação dos processos de codificação, armazenamento e consolidação dos processos de memória.



Fonte: Adaptado de Pestana, 2018.

As funções executivas são compostas por funções cognitivas de alto nível, que juntas nos fornecem a capacidade de mudar e ajustar nossas intenções e comportamentos de acordo com as necessidades de mudança de um ambiente complexo. Isso inclui a interação de processos cognitivos relacionados que,

associados, promovem o comportamento orientado para um objetivo. Muitos estudos se direcionaram para aspectos e processos cognitivos envolvidos na definição das funções executivas; o consenso atual é que os componentes mais proeminentes são atenção, MT, inibição de resposta e flexibilidade cognitiva (LOGUE & GOULD, 2014; BARNES et al., 2011; LEH et al., 2009; ROBBINS & ARNSTEN, 2009).

A MT, por sua vez, é definida como uma função executiva que permite armazenamento temporário, manutenção, e manipulação de informações verbais e visuoespaciais (MOK et al., 2019; BADDELEY, 2007), sendo essencial para a resolução de problemas (BÜHNER; KRÖNER; ZIEGLER, 2008), avaliação de escolhas (CORBIN et al., 2010), comunicação com memória a longo prazo a fim de relacioná-la com experiências prévias (RANGANATH; JOHNSON; D'ESPOSITO, 2003) e necessária para processos de cognição superior e subjacente do pensamento humano (BADDELEY, 2012; KIESE-HIMMEL, 2020), sendo que, a arquitetura neural da MT, consiste da interação entre a rede frontoparietal e áreas corticais posteriores (ERIKSSON et al., 2015, BARNES et al., 2016, EKMAN et al., 2016, FITCH et al., 2016, LAMP et al., 2016).

Na região frontal, a informação na MT é retida por muitos neurônios no CPF por meio de redes excitatórias que podem manter disparos neuronais persistentes na ausência de estímulo externo (GOLDMAN-RAKIC, 1995). Um fator comum nas funções executivas é o papel preponderante do CPF na orquestração da ativação dos circuitos neurais (MILLER E COHEN, 2001). O CPF é subdividido em unidades funcionalmente especializadas com papéis específicos nos aspectos componentes da função executiva (KESNER; CHURCHWELL, 2011). Uma falha de gerenciamento pelo CPF resulta em manifestações comportamentais associadas à déficits de atenção (HAUSER et al., 2014; PEZZE et al., 2014) e MT (AZNAR; HERVIG, 2016; BITTNER et al., 2015), controle de inibição da resposta prejudicada, ou seja, impulsividade (MOREIN-ZAMIR et al., 2014a; GREGOIRE et al., 2012; DING et al., 2014; DAMBACHER et al., 2014) e inflexibilidade comportamental, ou seja, perseveração (BISSONETTE et al., 2013; GRUBER et al., 2010).

O CPF corresponde a região anterior do cérebro relacionado a uma variedade de funções cognitivas superiores como pensamento, raciocínio, planejamento e tomada de decisão (GOLDMAN-RAKIC, 1987; MILLER, 2000; MILLER & COHEN, 2001; FUSTER; FUNAHASHI, 2015). Portanto, infere-se que ele seja uma área essencial do cérebro para examinar a origem da inteligência e criatividade humana.

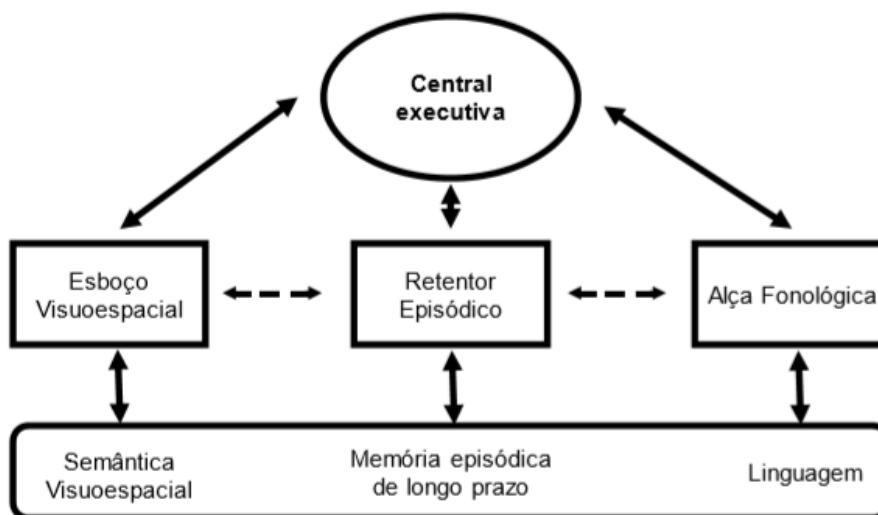
Um suporte para esta ideia, por exemplo, é que, em humanos, o CPF ocupa 29% do córtex cerebral (FUSTER, 2015), sendo a maior porcentagem entre as espécies de primatas e demais mamíferos em geral. Com isso, essa região leva mais tempo para amadurecer do que outros córtices de associação (FUSTER, 2015), sugerindo que ele não participe do processamento básico de informações sensoriais ou motoras, mas de funções mais complexas e altamente integradas (JACOBSON & TROJANOWSKI, 1977; PETRIDES & PANDYA, 1984; SELEMON & GOLDMAN-RAKIC, 1988; CAVADA & GOLDMAN-RAKIC, 1989; GOLDMAN-RAKIC, BATES & CHAFEE, 1992; 1994; BATES & GOLDMAN-RAKIC, 1993). A importância do CPF no controle das funções cognitivas também é apoiada pela descoberta de que os danos nessa área produzem julgamento, planejamento e tomada de decisões ruins em seres humanos (STUSS & BENSON, 1986). Logo, ao considerar descrito, ressalta-se que a maquinaria neural que dá suporte à MT inclui o CPF (FUNAHASHI, 2017).

Além disso, o CPP, bem como o córtex temporal e pré-frontal, são as três principais áreas associadas do córtex cerebral dos mamíferos. Embora o córtex parietal anterior humano inclua a área somatossensorial primária, o CPP tem várias funções de ordem superior, ou seja, essa estrutura é a base para processar todos os estímulos visuais e coordena todos os movimentos. É chamada de área cortical associativa porque não é estritamente sensorial nem motora, mas combina a entrada de várias áreas do cérebro, incluindo somatossensorial, auditiva, visual, motora, cíngulo e CPF. É ele quem se organiza para que possamos sentir e compreender a realidade que nos rodeia (CIARAMELLI et al., 2010; DE FARIA et al., 2006; LIBOVNER et al., 2020; WHITLOCK, 2017).

Em virtude de sua vasta conectividade, diferentes porções do CPP participam de vários processos cognitivos, incluindo, mas não se limitando a integração sensório-motora, atenção espacial, navegação espacial, tomada de decisão, MT, planejamento motor precoce, também como comportamentos mais complexos. Sentir a intensidade do toque ou abraço. Dançar. Saber a localização de locais em uma cidade durante uma viagem. Pegar um objeto e relembrar momentos felizes do passado... Esses e outros tipos de processos relacionados à sensação, memória e orientação espacial são regidos por esta área que também medeia algumas capacidades cognitivas abstratas e simbólicas, incluindo a representação de relações espaciais reais e imaginárias, bem como quantidade numérica e habilidades matemáticas (CIARAMELLI et al., 2010; DE FARIA et al., 2006; WHITLOCK, 2017).

Modelos de MT foram propostos ao longo dos anos. O mais influente foi o de multicomponentes apresentado por Baddeley e Hitch (1974), incluindo 4 componentes principais: a central executiva, que representa o sistema atencional; o esboço visuoespacial, que gerencia e armazena temporariamente informações a partir de imagens, como se estivéssemos vendo algo mentalmente; a alça fonológica, que gerencia e armazena temporariamente informações a partir de sons, como se estivéssemos repetindo sons mentalmente; e o retentor episódico, que é o gerenciador de informações já arquivadas que as compara com as novas informações (MOURÃO-JUNIOR et al., 2015). Portanto, a MT é um sistema fundamental na evocação das memórias e no processamento lógico inicial de informações (ANDRADE et al., 2004) (Figura 2).

Figura 2: Modelo de Baddeley e Hitch.



Fonte: Adaptado do modelo multicomponente de Baddeley e Hitch (1974).

2.2 MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL

Entende-se que a MT visuoespacial tem um processo de armazenamento temporário, que envolve a ativação, retenção e manipulação de representações mentais, além de realizar o processamento e a manutenção de informações visuais e espaciais referente aos objetos e as relações espaciais entre eles (BADDELEY, 2012). Logo, é importante em diversas atividades cotidianas, como na identificação da localização de um objeto no espaço, ou de uma figura (mapa, por exemplo). Além

disso, em ações que exigem localização do indivíduo no espaço, localização e diferenciação de forma, cor e textura e localização espacial de objetos. Por exemplo, essa memória é importante para auxiliar na busca de uma chave dentro de uma bolsa, para localizar um determinado elemento em um local, localizar um carro no estacionamento de um shopping. Também na determinação da aparência de um objeto, ou de uma cena e suas características, assim como na especificação dos aspectos dinâmicos, como trajetórias e posições espaciais sequenciais, como a movimentação de um local para outro, em uma cena. Estudos que utilizam tarefas de memorização da posição de objetos mostram que a representação memorizada é uma reprodução integrada das informações espaciais e visuais, pois quando o participante memoriza o objeto, memoriza também o local em que ele foi visto (DOWNING, 2000; JIANG et al., 2000; SHELTON & MCNAMARA, 2001; DELLA SALA & LOGIE, 2002; OLSON & MARSHUETZ, 2005).

Corroborando com isso, estudos têm sugerido que a MT visuoespacial está dividida em dois componentes: i) o componente visual, que é responsável pelo armazenamento e processamento de propriedades relacionadas a forma, cor, luminosidade e posições de objetos estáticos; ii) o componente espacial, que está relacionado ao armazenamento de localizações e trajetórias (LOGIE; MARCHETTI, 1991; LOGIE, 1995; HECKER; MAPPERSON, 1997; KLAUER; ZHAO, 2004; REPOVS; BADDELEY, 2006; DARLING; et al., 2007; LOGIE, 2011; CORDER et al., 2012). Portanto, a MT visuoespacial pode ser considerada um subsistema formado por um armazenador visual passivo, dedicado à informação visual (*visual cache*), e um armazenador espacial ativo, voltado ao processamento da informação espacial (*inner scribe*) (LOGIE, 2011). Tais armazenadores são separados e dedicados ao processamento do “o que é”, e de “onde está” o estímulo (UNGERLEIDER; MISHKIN, 1982; MILNER; GOODALE, 1995).

Para o ideal funcionamento da MT visuoespacial, a integração da informação visual e espacial é necessária. Essa possibilita, por exemplo, que o indivíduo se lembre do local em que um objeto foi visto pela última vez (PAULA et al., 2012; RANGEL et al., 2010). Tal ação é realizada pelo ensaio mental das informações resultando em uma informação unificada (PAULA et al., 2012; RANGEL et al., 2010). Portanto, a memória visuoespacial envolve o armazenamento e/ou o processamento de informação visual e espacial do ambiente, além da criação, manutenção e manipulação de imagens mentais (BADDELEY, 2012).

Baseado no que foi descrito acima, conseguimos ter noção da relevância do processamento de informação ambiental no que diz respeito a espaço. Mas, o que seria, especificamente falando, esse raciocínio/pensamento espacial? De uma forma mais simples, pode-se definir como uma combinação de habilidades cognitivas que ajudam a construir conceitos de noção de espaço pelo uso de ferramentas de representação e raciocínio. As habilidades espaciais são consideradas como aptidões que uma pessoa possui para realizar mentalmente operações como rotação, visualização espacial, percepção espacial e assim por diante, sendo que o pensamento espacial se baseia, obviamente, em habilidades espaciais. As representações, que podem ser tanto internas (que são cognitivas, ou seja, “imagens mentais” que representam objetos do espaço), quanto externas (gráfica, linguística ou física - mapas, tabelas, diagramas etc.), permitem o armazenamento de informações estruturadas obtidas no espaço, análises dessas informações e a compreensão e comunicação com os outros indivíduos. Desta forma, é a partir destas representações que podemos entender, raciocinar e comunicar sobre objetos e as relações entre eles no espaço. Os processos de raciocínio, por exemplo, permitem manipular, interpretar e explicar informações estruturalmente (OLIVA, 2018; NRC, 2006). É baseado nesse contexto, que podemos nos perguntar: “O que acontece se eu colocar uma caneta na posição vertical em cima de uma mesa?” “Meu carro caberia em uma vaga de estacionamento para motos?”. Logo, o pensamento espacial está associado com o processo de exploração e descobrimento do espaço e envolve uma gama de processos cognitivos como visualizar relações, rotacionar um objeto para analisarmos todos os seus lados, transformar escalas, dentre outras coisas.

Neste processo de formação do pensamento espacial, o espaço fornece uma estrutura conceitual rica na qual o sujeito pode extrair e relacionar dados. Além disso, é por meio dele que extraímos contextos interpretativos essenciais que dão o significado a esses dados. Assim, conseguimos distinguir objetos no espaço, compreender as suas funções e fazer relações entre eles. Portanto, é a partir do espaço que iniciamos o nosso processo de interpretação do mundo. Levando em consideração o que foi exposto, infere-se que, na prática, o êxito do processo de aprendizagem parece estar profundamente dependente do pensamento espacial, embora isso não signifique que a ciência, por exemplo, só possa ser realizada por conta do raciocínio espacial (OLIVA, 2018; NRC, 2006).

Na biologia celular, poderíamos citar como um exemplo clássico do uso do pensamento espacial, a descrição do modelo da estrutura do DNA feita por Watson e Crick (PORTUGAL; COHEN, 1977). O modelo de dupla hélice proposto pelos pesquisadores é compatível com os dados experimentais e possui uma natureza espacial explícita, ou seja, é uma estrutura tridimensional com uma propriedade capaz de descrever como seus filamentos estão orientados no espaço, especificando que o “giro” do modelo está orientado no sentido horário (ou mão direita). Tal descrição não se configura como meramente estrutural, mas uma descrição estrutural que utiliza elementos do espaço. Citando outro exemplo, já a nível macroscópico, pode-se ressaltar a compreensão da estrutura e evolução do Universo. Quando astrônomos, geógrafos e outros estudiosos transformam dados, como de energia e distância, em informações gráficas, estão fazendo uso do pensamento espacial. Assim, foram capazes de afirmar formato e tamanho da Terra de acordo com distâncias e ângulos e afirmar a estrutura espacial do sistema solar, bem como as distâncias entre os planetas, dentre outras contribuições (OLIVA, 2018; NRC, 2006).

Com base nisso, uma melhor compreensão de como ocorre tal processamento cognitivo dessas informações ambientais que acabam por ser um pilar essencial na memória visuoespacial é relevante. Estudos de neuroimagem encontraram uma rede de regiões cerebrais associadas à MT visuoespacial (BADDELEY, 2012; DARLING et al., 2006; DELLA SALA et al., 2012; GOLDMAN-RAKIC, 1995; HANLEY; YOUNG; PEARSON, 1991; NUNN; POLKEY; MORRIS, 1998). Dentre essas áreas, pode-se destacar o CPF (XU & CHUN, 2006; TODD & MAROIS, 2004), e o CPP (ZAEHLE et al., 2011).

O CPF realiza a integração das informações visuais e espaciais para que a informação seja completa. Estudos já demonstraram que em uma tarefa de memória visual, a informação espacial, mesmo sendo desnecessária, é codificada, fornecendo informações importantes para a interpretação da informação visual na MT visuoespacial (FINKE et al., 2005; JIANG; OLSON; CHUN, 2000; PESTANA, 2018). Esse processamento da MT visuoespacial é gerenciada por mecanismos neurais subjacentes também comuns na capacidade de processamento da atenção (FUSSER et al., 2011; PESTANA, 2018). Dessa forma, a atenção desempenha um papel significativo no armazenamento de informações visuoespaciais (FENG; PRATT; SPENCE, 2012; PESTANA, 2018) e esse processo de manutenção é responsável por manter as representações dos itens vivos por meio da repetição mental e fornecer

“proteção” contra estímulos secundários interferentes, e, conseqüentemente, o processo de recuperação retorna a informação ao foco (PESTANA, 2018).

Sugere-se que a atividade persistente nas sub-regiões do CPF carregue informações que podem ser utilizadas para dar suporte a uma variedade de cognições visuoespaciais como alocação de atenção, memória visuoespacial e planejamento motor (IKKAI & CURTIS, 2011). Uma dessas sub-regiões trata-se do córtex pré-frontal anterior (CPFA), que tem sido relacionado a manutenção de informações para realização de uma tarefa (CHAHINE et al., 2015). Já o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), apresenta-se como crítico para a MT, correlacionando-se com a carga de memória recrutada, envolvido nas funções associadas a aprendizado, memória e execução de atividades. Por sua vez, a subárea correspondente ao córtex pré-frontal ventrolateral (CPF VL), está implicado nas funções “emocionais” ou “afetivas”, ou seja, na produção e no controle das emoções, além da organização de objetivos, e memória operacional, cujos dados são manipulados com o apoio do CPF DL.

Já no CPP, as áreas de associação realizam uma síntese espaço-temporal dos diferentes instantes. De fato, encontramos nessas áreas neurônios que retêm o traço de memória da posição de elementos importantes percebidos na cena visual, mantendo e atualizando sua representação em mapas renovados a cada novo movimento ocular (memória operacional visuoespacial) (PISELLA, 2017; PISELLA et al., 2000). Especificamente, o CPP é ligado ao componente de MT dessas tarefas espaciais (LIBOVNER et al., 2020). A funcionalidade dessa área em representar a posição do corpo e a direção espacial não se limita ao espaço pessoal, mas também inclui o movimento em escalas espaciais maiores durante a navegação. A navegação espacial é um comportamento complexo que envolve a interação de vários sistemas cerebrais. Embora o CPP possa contribuir de várias maneiras, há várias evidências de que ele trabalhe na formulação de rotas de navegação. O primeiro grande *insight* sobre isso vem do estudo de Maguire e colaboradores (1998), que usaram imagens por ressonância magnética funcional (fMRI) para medir o desempenho dos indivíduos ao navegar em uma cidade virtual. Eles descobriram que quando os sujeitos calcularam as curvas e as sequências de exercícios para atingir o objetivo, várias áreas corticais e subcorticais mostraram ativação intensificada em várias tarefas, com as áreas parietais inferiores e mediais mostrando a ativação mais alta (A et al., 1998; CURTIS, 2006; PISELLA, 2017; WHITLOCK, 2017).

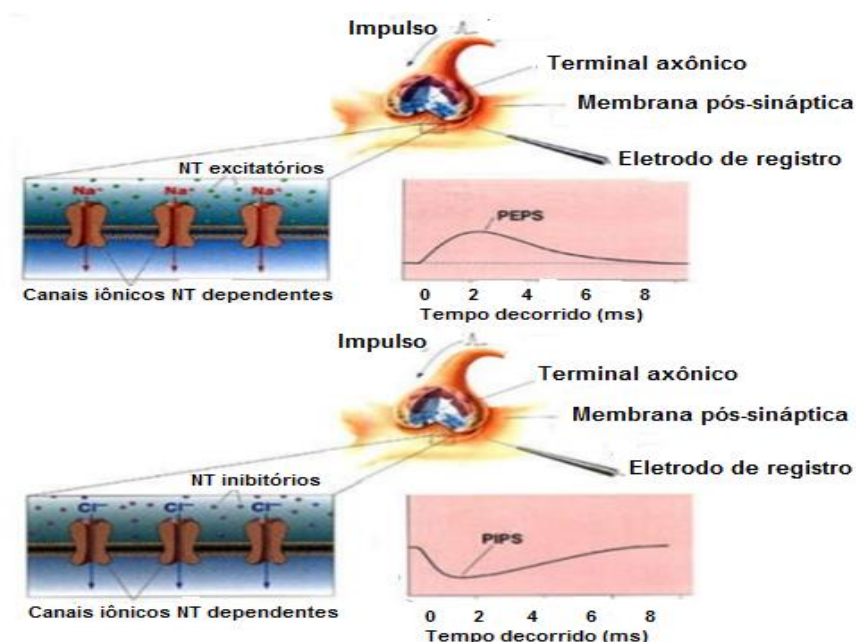
Do ponto de vista clínico, a MT visuoespacial pode ser comprometida pelo processo de envelhecimento (HUDSON; GLAISTER; WIEDEN, 2018; MOK et al., 2019), prejudicando o ritmo da marcha (DUFF; MOLD; ROBERTS, 2008; KAYE et al., 2012) e controle postural (MARTIN et al., 2013) em idosos neurologicamente saudáveis ou não. Dessa forma, os déficits na MT visuoespacial estão relacionados com o maior risco de quedas desse grupo de pessoas (MARTIN et al., 2013) e por doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (BEATO et al., 2008; DELLA SALA et al., 2012; PARRA et al., 2009). Além disso, o *stress* agudo pode desencadear uma realocação global de recursos de processamento de um controle executivo para uma rede de saliência, impactando assim funções da MT (HERNAUS et al., 2018; LIBOVNER et al., 2020). A capacidade de armazenar e manipular informações é crucial para a cognição na vida diária, e uma compreensão mais profunda de sua base neural seria de grande significado médico e social porque distúrbios como a esquizofrenia e a doença de Alzheimer, também degradam a qualidade da MT (CHRISTOPHEL et al., 2017; DRIESEN et al., 2008; RILEY; CONSTANTINIDIS, 2016; SCHROETER et al., 2012; VAN VUGT et al., 2020).

2.3 ELETROENCEFALOGRAMA E MEMÓRIA DE TRABALHO

O EEG é uma técnica que reflete a atividade elétrica advinda do córtex cerebral por meio da colocação de vários eletrodos no couro cabeludo. É amplamente utilizado para avaliação diagnóstica de vários distúrbios que afetam a atividade cortical, como a determinação do tipo e localização da atividade observada durante uma crise epiléptica, ou para o estudo de distúrbios do sono (SÖRNMO & LAGUNA, 2005), além de ser uma poderosa ferramenta não invasiva para o estudo dos mecanismos cerebrais de atenção e processamento de informação (PINHEIRO et al., 2016).

O registro do EEG reflete uma soma instantânea de potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) e inibitórios (PIPS) dos neurônios, em especial das células piramidais (NG E PENNEY, 2014). Nos PEPS, o neurotransmissor é excitatório, causando despolarização da membrana pós-sináptica para que haja a entrada de sódio (Na^+). Nos PIPS, o neurotransmissor é inibitório, causando hiperpolarização na membrana pós-sináptica para entrada de cloro (Cl^-) ou saída de potássio (K^+) (Figura 3).

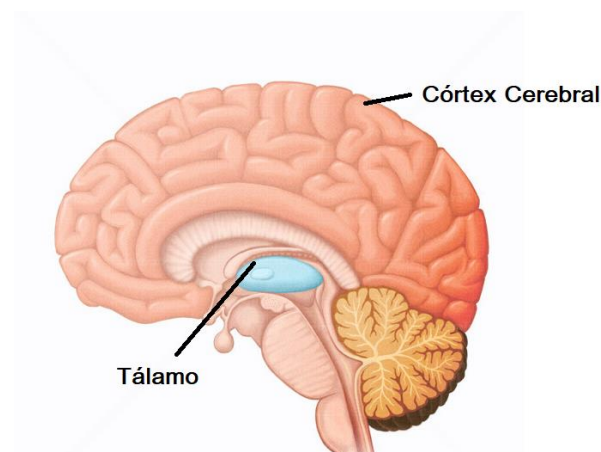
Figura 3: Ilustração sobre neurotransmissão registrada em EEG na PEPS e PIPS.



Fonte: Disponível em: pt.slideshare.net/jameslinneker/mecanismo-de-sinapses. Acesso em maio de 2019.

O registro da atividade cerebral em seres humanos fornece uma medida sensível da função cerebral em curso durante o estado de repouso e durante as tarefas sensoriais e cognitivas. Em contraste com os métodos de neuroimagem, como fMRI que têm baixa resolução temporal devido a biofísica da resposta hemodinâmica, os métodos eletrofisiológicos têm resolução temporal na escala de milissegundos e refletem o equilíbrio dinâmico entre excitação e inibição em redes neurais do cérebro. Até o momento, essas medidas eletrofisiológicas da função do cérebro continuam sendo o método mais valioso para estudar os fenômenos sensoriais, motores e cognitivos, e como eles se desenrolam no sistema nervoso humano (LENARTOWICZ E LOO, 2015). O EEG tem capacidade de revelar apenas a atividade cortical ao nível macroscópico, ou seja, é uma mensuração neurofisiológica da atividade elétrica cortical oriunda da combinação de bilhões de neurônios que fazem comunicação entre o córtex e o tálamo (gerência os sinais oriundos do córtex para a periferia, e da periferia para o córtex) (Figura 4).

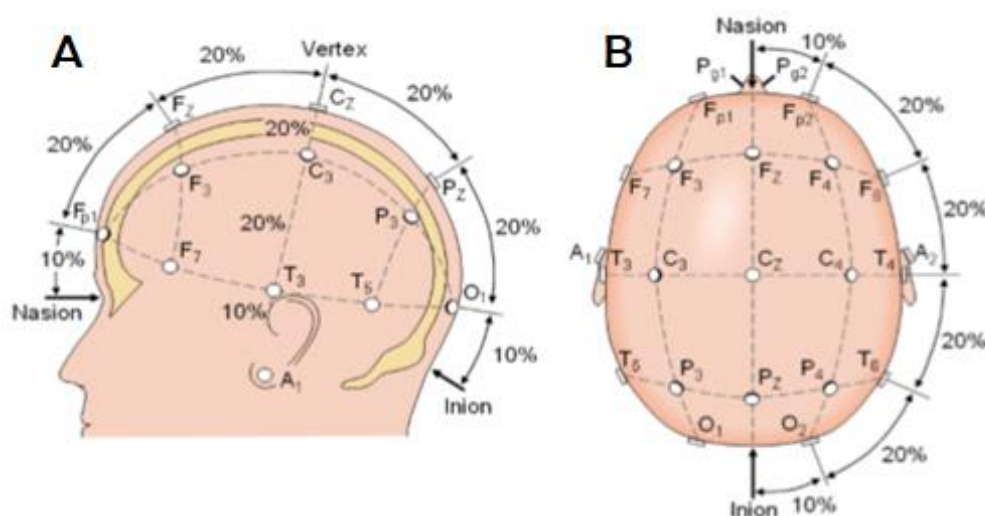
Figura 4: Representação da localização do tálamo no encéfalo.



Fonte: Adaptado de atlasdocorohumano.com. Acessado em novembro de 2019

A ritmicidade das ondas cerebrais é produzida pela ação de retroalimentação tálamo-corticais e córtico-talâmicas (INUSO et al., 2007), e é registrada por eletrodos posicionados segundo as orientações do Sistema Internacional 10/20. Nesse sistema, os eletrodos são posicionados a 10% e 20% das distâncias relativas entre estruturas anatômicas bem definidas, como a glabella (*nasion*), o vértex e a protuberância occipital (*inion*). Os eletrodos são identificados por letras, conforme sua localização no couro cabeludo: fronto-polar (Fp), frontal (F), central (C), temporal (T), parietal (P), occipital (O) e auricular (A). A letra “z” identifica os eletrodos sobre a linha média e os números indicam os hemisférios direito (pares) e esquerdo (ímpares) (KLEM et al., 1999). A utilização de um sistema baseado em porcentagem permite um posicionamento de acordo com as diferenças cranianas. Dos 21 eletrodos utilizados, 19 são destinados ao registro das áreas cerebrais e dois são utilizados como referência. Usualmente, utiliza-se a referência média biauricular (A1 – A2), com aterramento em Fpz (Figura 5).

Figura 5: O sistema internacional 10-20 visto de (A) esquerda e (B) acima da cabeça. A1 e A2 = lóbulo da orelha, C = central, Pg = nasofaríngeo, P = parietal, F = frontal, Fp = polar frontal, T= temporal, O = occipital.



Fonte: Adaptado de Ame, 1991.

O protocolo visa a aquisição de sinais eletroencefalográficos com bom sinal/ruído e minimização de artefatos (INUSO et al., 2007). Os ruídos e artefatos presentes no sinal, geralmente são causados por agentes externos, instrumentais ou de origem fisiológica. Dessa forma, o protocolo experimental deve ser realizado em um local tranquilo, com baixa luminosidade e isolamento acústico e elétrico (ANGHINAH et al., 2006).

Considerando-se que os padrões elétricos tendem a se modificar de acordo com a solicitação de resposta neural a partir de cada função cognitiva, pode-se analisar pelo EEG, ou seja, pela atividade elétrica gerada pelas células nervosas, o comportamento fisiológico das frequências de ondas ou bandas eletroencefalográficas. Essas bandas são classificadas de acordo com ritmos cerebrais, que são definidos em termos de frequência, incluindo Delta (abaixo de 4 Hz), Teta (4-8Hz), Alfa (8-12 Hz) e Beta (acima de 12Hz), as quais são correlacionadas a diferentes funções e interações cerebrais (INUSO et al., 2007). As frequências representam padrões de atividade cortical em atividades sensório-motoras, cognitivas ou perceptivas e permitem inferir estados de atividade cortical (HERRMANN, STRÜBER, HELFRICH & ENGEL, 2016). Além disso, o EEG pode ser utilizado para observar a capacidade de memorização e aprendizagem por meio da leitura e interpretação de estados do nível de atenção, excitabilidade e vigilância por diversos

padrões de análise (potência absoluta, potência relativa, coerência e assimetria) (CARVALHO et al., 2013).

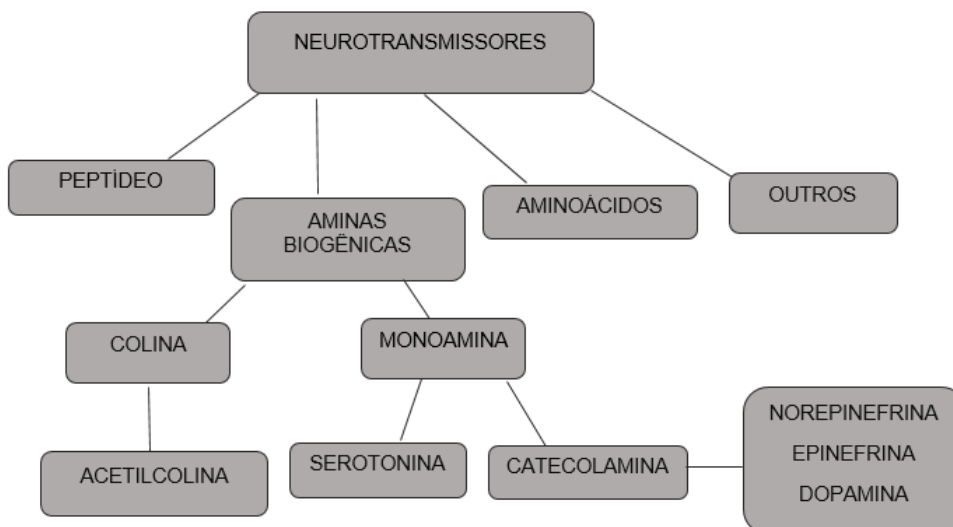
As oscilações da banda teta são moduladas durante as tarefas de MT e/ou em tarefas de raciocínio (KAMINSKI et al., 2016; FOSTER, et al., 2017). Essa banda pode refletir operações gerativas e ativas do córtex, particularmente durante os processos cognitivos de alto nível, como codificação e recuperação de memória, retenção da MT e detecção de novidades (CAVANAGH & FRANK, 2014). Além disso, a atividade dessa banda é observada principalmente no córtex frontal durante a inibição funcional de funções executivas. Isso demonstra que as atividades em teta, em áreas fronto-estriatais, são moduladas durante o intervalo de tempo, juntamente com o controle temporal da ação motora em vigília, com estado de atenção forçada (concentração), resolução de problemas lógicos e processamento de memórias. Logo, por conta de sua dinâmica, sugere-se haver diferenças na modulação da banda teta de acordo com a eficiência da MT (MONTEIRO, 2002; HUSTER et al., 2013; HERRMANN, STRÜBER, HELFRICH & ENGEL, 2016).

2.4 VIA SEROTONINÉRGICA

O organismo produz substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores que, por meio de receptores específicos embutidos em membranas pré e pós-sinápticas, modificam a atividade elétrica dos neurônios (KOBAYASHI et al., 2017). A liberação de neurotransmissores permite a formação do impulso nervoso, contribuindo na manutenção dos circuitos neurais, na sua intercomunicação e comunicação com outros tecidos que, por sua vez, pode ter consequências importantes para a dinâmica cortical em maior escala e, em última análise, para o desempenho cognitivo (KOBAYASHI et al., 2017).

Existem vários tipos de neurotransmissores, entre eles os peptídeos, como as endorfinas; os aminoácidos, como o GABA, glutamato e aspartato; as aminas biogênicas, como as colinas (p. ex. acetilcolina), e monoaminas, como a 5-HT e catecolaminas (p. ex. norepinefrina, epinefrina e dopamina); entre outros (KANDEL, 2000) (Figura 6).

Figura 6: Esquema sobre neurotransmissores.

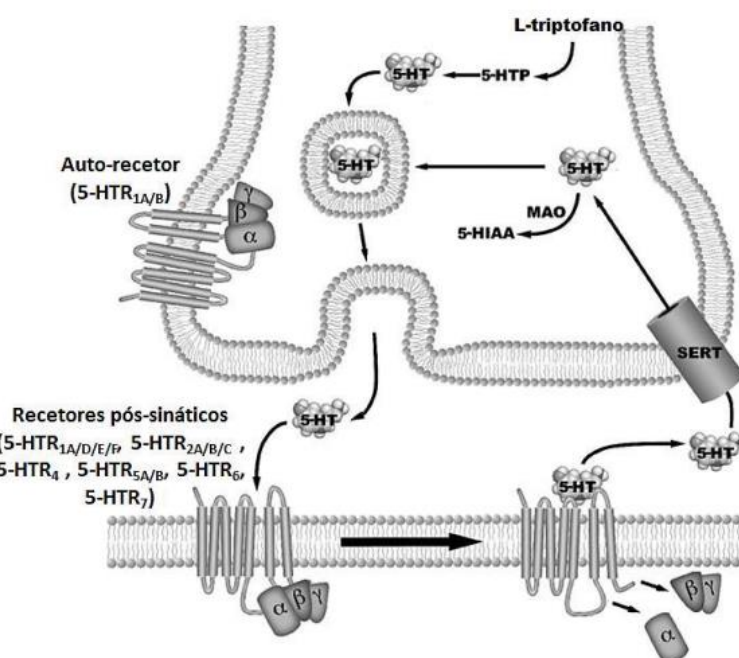


Fonte: Autoria própria.

A 5-HT é formada nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos a partir do aminoácido L-triptofano que, por sua vez, atravessa a barreira hematoencefálica por difusão facilitada através de um transportador de aminoácidos neutro (PARDRIDGE & OLDENDORF, 1975; FILIP et al., 2005; NICHOLS & NICHOLS, 2008). O anel do L-triptofano é hidroxilado a L-5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase (TPH) e transformado em 5-HT por descarboxilação da cadeia lateral pela enzima descarboxilase do aminoácido aromático (FILIP et al., 2005; NI & WATTS, 2006; NICHOLS & NICHOLS, 2008). A despolarização nos terminais dos axônios serotoninérgicos, induz o influxo de íons cálcio (Ca^{2+}) e a fusão das vesículas sinápticas. Essas, por sua vez, contêm armazenada a bioamina biossintetizada, capturada do citoplasma neuronal por ação do transportador monoamina vesicular, com a membrana celular. A 5-HT liberada difunde-se no espaço sináptico e interage com os receptores localizados na membrana pós-sináptica, iniciando-se a respectiva cascata de sinalização no interior da célula. A ação sináptica é terminada pela recaptura da 5-HT do espaço sináptico para os neurônios serotoninérgicos pelo transportador membranar de 5-HT (SERT), localizado nos axônios, corpos e/ou dendritos, ficando armazenada nas vesículas e disponível para iniciar um novo ciclo. A 5-HT que não é armazenada, permanecendo livre no citoplasma, é oxidada para aldeído e posteriormente para o metabolito 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético), pela enzima intracelular monoamina oxidase (MAO), sobretudo do tipo A (KANDEL et. al,

2000; FILIP et al., 2005; NICHOLS & NICHOLS, 2008; GOLAN et. al, 2012) (Figura 7). A 5-HT pode se ligar ao seu receptor, ativando proteínas na célula chamadas proteínas G, que são heterotrímeras, constituídas pelas subunidades α , β e γ (Figura 7). A ativação dessas proteínas, em parte, pode afetar os canais de íons na membrana da célula e induzir a formação de moléculas de sinalização (p.ex.: segundos mensageiros), que podem afetar os canais iônicos ou viajar para o núcleo da célula e promover a alteração da expressão gênica (PURVES et al., 2004; BOSANERA et al., 2006).

Figura 7: Representação esquemática da biossíntese, neurotransmissão e metabolismo da 5-HT.

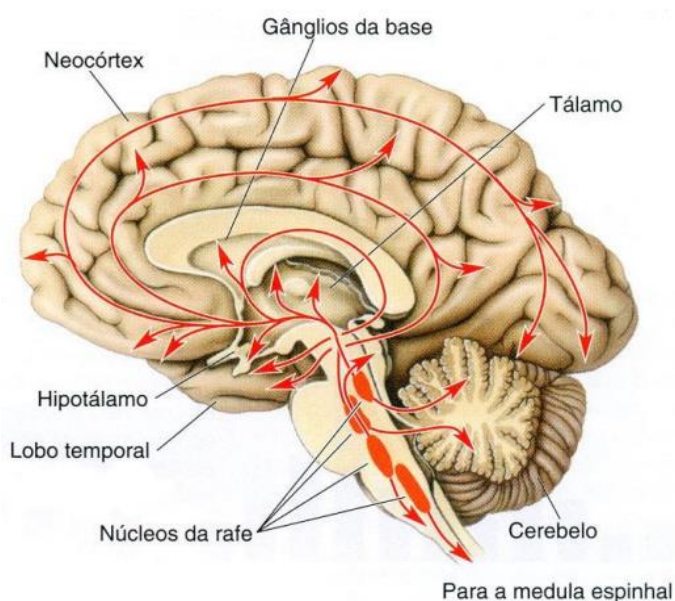


Fonte: Adaptado de Nichols & Nichols, 2008.

A 5-HT tem várias funções tanto nos sistemas neurais quanto nos sistemas não neurais (OH, PARQUE & KIM, 2016). Nos seres humanos, os neurônios serotoninérgicos são os primeiros detectados no embrião após 5 semanas de gestação, com um rápido crescimento e proliferação até as 10 primeiras semanas. Depois de 15 semanas de gestação, corpos celulares de neurônios serotoninérgicos agrupam-se nos chamados núcleos da rafe, predominantemente no tronco encefálico, ao longo da linha mediana, ou próximo a ela (SURI et al., 2015). No núcleo da rafe, principalmente na parte dorsal da medula espinhal e no hipotálamo, pode ocorrer a liberação de 5-HT a partir de diversos neurônios (Figura 8). Os neurônios

serotoninérgicos nos núcleos da rafe inervam, por meio de suas projeções, extensas regiões do cérebro anterior e se interconectam fortemente com as regiões frontal e parietal (MCDEVITT et al., 2014; POLLAK DOROCIC et al., 2014; LI et al., 2016).

Figura 8: Representação da liberação de serotonina no SNC, originado no núcleo da rafe.



Fonte: Adaptado de Bear *et al.*, 2001.

Logo, a 5-HT exerce efeito sobre receptores altamente expressos no córtex cerebral, tal como nas regiões frontal, temporal e parietal (SAULIN et al., 2012; MENESES, 2013), além de implicar na modulação de funções executivas e processos de MT em indivíduos sem comprometimento neurológico (WILKOSC et. al, 2010).

Devido a isso, esse neurotransmissor atua como inibidor das vias de dor na medula, está relacionado com padrões de comportamento, ansiedade, sono, humor, depressão e supressão de apetite (CROWELL, 2004), assim como também na fisiologia e cognição, como a memória (MENESES, 2015; JENKINS et al., 2016), comportamento emocional (SURI et al., 2015), tomada de decisão (ROGERS, 2010), emoções e medo (BOCCHIO et al., 2016), motricidade (SŁAWIŃSKA, MIAZGA E JORDAN, 2014) e atividade do trato gastrointestinal (KENDIG E GRIDER, 2015). Por fim, ainda implica na modulação de funções executivas e em processos de MT em indivíduos sem doenças (WILKOSC et. al, 2010).

Considerando a abrangência de atuações da 5-HT, estudos genéticos moleculares constituem uma importante ferramenta para elucidar o impacto potencial da modulação serotoninérgica em processos executivos, tendo em vista que a funcionalidade cognitiva da MT é intimamente ligada a regiões que tem grande expressão desse neurotransmissor (ERIKSSON et al., 2015; BARNES et al., 2016; EKMAN et al., 2016; FITCH et al., 2016; LAMP et al., 2016). Estudos em EEG humano confirmam a regulação serotoninérgica durante uma tarefa de MT (ENGE et al., 2014).

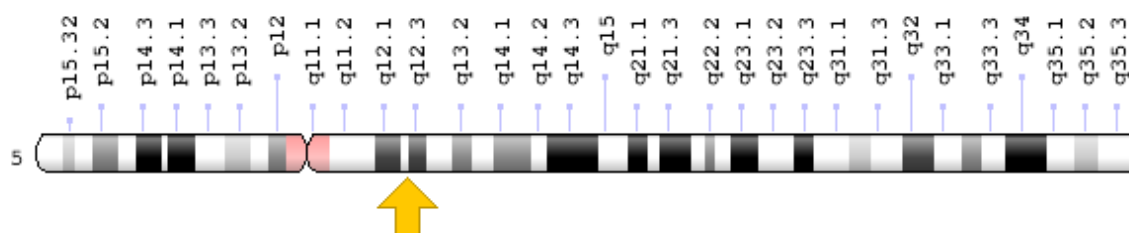
2.5 POLIMORFISMOS NOS GENES *HTR1A* E *HTR2A*

As funções da 5-HT no SNC são mediadas por mais de 14 diferentes receptores (STROBEL et al., 2003). Esses receptores, que dividem-se em sete tipos ou famílias, e já foram identificados e denominados em vários subtipos, como a seguir: HTR1 (HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E e HTR1F), HTR2 (HTR2A, HTR2B e HTR2C), HTR3 (HTR3A, HTR3B e HTR3C), HTR4, HTR5 (HTR5A, HTR5B), HTR6 e HTR7 (NICHOLS et al, 2008; SHARMAN et al., 2013).

2.5.1 Gene *HTR1A*

O gene *HTR1A* é responsável por codificar receptores serotoninérgicos pré e pós-sinápticos. Está localizado na região cromossômica 5q12.3 (Figura 9), possui 1 éxon e não possui íntrons. Sua expressão ocorre, principalmente, no cérebro, baço e rins de neonatos (FARGIN et al., 1989; KOBILKA et al., 1987). Esses receptores são caracterizados por serem proteínas integrais de membrana, e por pertencerem à família de receptores acoplados à proteína G, que inibem a atividade da adenilato ciclase (EVORA & NOBRE, 1999).

Figura 9: Localização do gene *HTR1A* no cromossomo 5.



Fonte: GeneCards – The Human Gene Database, 2012. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR1A>. Acesso em 19 agosto 2021.

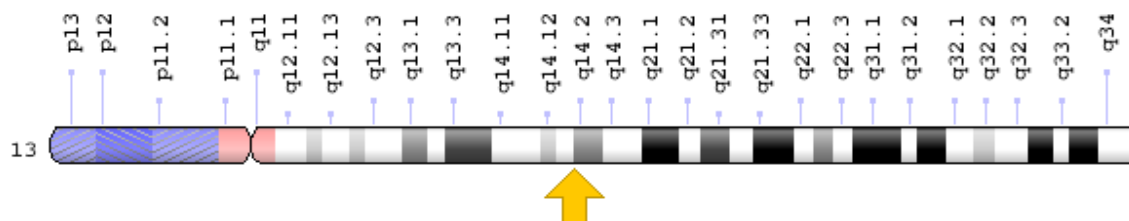
No núcleo da rafe, os receptores HT1A pré-sinápticos, também denominados de auto receptores, reduzem a taxa de disparos dos neurônios que liberam a 5-HT a partir de um *feedback* negativo. Já no telencéfalo e diencéfalo, os receptores HT1A pós-sinápticos inibem os neurônios piramidais corticais e regulam hormônios neurais (STAHL, 2008; GROSS et al., 2002; MONGEAU, BLIER, & DE MONTIGNY, 1997).

A transcrição do gene humano *HTR1A* é modulada pelo polimorfismo de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) -1019C/G (rs6295) presente acima da sua região regulatória (LEMONDE et al., 2003). Esse SNP consiste na substituição de uma citosina (C) para uma guanina (G) na posição -1019 do gene, dentro da região palindrômica de 26 pb, em um sítio de ligação para um fator de transcrição nuclear autorregulatório deformado (*Nuclear deformed epidermal autoregulatory fator* – NURD). Esse gene é homólogo ao DEAF-1 (*Deformed epidermal autoregulatory factor 1 homolog - Drosopila*), identificado como uma proteína de ligação do DNA e função reguladora (ALBERT; LE FRANÇOIS; VAHID-ANSARI, 2019; REBELO; PROF, 2010). O alelo *HTR1A* -1019G está associado ao aumento do autoreceptor e à redução dos níveis de receptores pós-sinápticos do mesmo, resultando em diminuição dos níveis de 5-HT (ALBERTS et al., 2011; BENKO et al., 2010; LEMONDE et al., 2003), ou seja, esse alelo regula a expressão do receptor HT1A, o que pode contribuir para esquizofrenia (GUAN, 2016), suicídio (LEMONDE et al., 2003), neuroticismo (STROBEL et al., 2003), respostas a estímulos ameaçadores (MEKLI et al., 2011) níveis aumentados de impulsividade (BENKO et al., 2010), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) (ALIZADEH et al., 2019), bipolaridade e transtorno depressivo maior (KAUTZKY et al., 2017; HASLACHER, 2015, PARSEY et al., 2006; YU, TSAI, LIOU, HONG, & CHEN, 2006) e divergências de desempenho com base no genótipo (WESNES et al., 2016).

2.5.2 Gene *HTR2A*

Os receptores do tipo 2 são classificados em três subtipos: A, B e C. O gene *HTR2A* codifica o receptor HT2A, está localizado na região cromossômica 13q14.2 (Figura 10), apresentando 3 éxons e 2 introns (CHEN et al., 1992).

Figura 10: Localização do gene *HTR2A* no cromossomo 13.



Fonte: GeneCards – The Human Gene Database, 2012. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR1A>. Acesso em 19 agosto 2021.

Ao longo desse gene são encontrados cerca de 169 SNPs, os quais podem alterar, seja a atividade transcricional ou a estrutura conformacional do receptor (WILSON, 2008). Entretanto, não é o que ocorre com o polimorfismo *HTR2A* T102C (rs6313), no qual a substituição de bases TCT ou TCC codificam o mesmo aminoácido (serina), o caracterizando como um polimorfismo silencioso (PEROUTKA, 2000). Todavia, pode-se dizer que esse polimorfismo também é funcional, visto que os alelos T e C determinam uma expressão gênica diferente, como fora demonstrado por Poleskaya e Sokolov (2002). Tais autores, a partir da análise de tecido cerebral (córtex temporal) *pós-mortem* de indivíduos heterozigotos (TC), determinaram a quantidade de moléculas de RNAm do receptor HT2A transcritas do alelo T e do alelo C, observando que a ocorrência do alelo C em comparação com o alelo T mostrou uma diminuição na expressão gênica, e como consequência, na quantidade de receptores. O alelo T já foi relacionado a uma função promotora aumentada, transtornos do humor (BONNIER, 2002; STEIN, 2007; MYERS, 2007), mas não relacionado a depressão ou depressão bipolar de acordo com meta-análises (GU; JIN, 2013). Já o genótipo CC, demonstrou estar associado à redução da expressão do receptor de 5-HT pós-sináptica (TURECKI et al. , 1999; MYERS, AIREY, MANIER, SHELTON, & SANDERS-BUSH, 2007), níveis aumentados de impulsividade (BJORK et al., 2002; JAKUBCZYK et al., 2012) e agressão (HWU & CHEN, 2000), ideação suicida mais frequente (DU, BAKISH, LAPIERRE, RAVINDRAN, & HRDINA, 2000), risco de maior neuroticismo, depressão e estratégias de enfrentamento baseadas na

emoção (FIOCCO, 2007), além de erros perseverativos em teste de planejamento estratégico (LANE et al., 2008).

Outra variação é a transição A>G, na posição -1438, também do gene *HTR2A* (rs6311), que corresponde a um polimorfismo funcional que afeta a atividade promotora. O alelo *HTR2A* -1438G está associado a uma significativa diminuição da expressão do gene em relação ao alelo *HTR2A* -1438A, o que conduz a levantar o pressuposto que a diminuição transcricional e, subsequentemente de receptores no sistema de recompensa cerebral pode induzir os indivíduos a buscarem níveis anteriores de recompensa cerebral (PARSONS et al., 2004; MYERS et al., 2007), busca por novidades (NAKAMURA et al., 2010; SAIZ et al., 2010) e abuso de álcool (NAKAMURA et al., 1999; HWU, CHEN, 2000; PREUSS et al., 2001; JONAS et al., 2014;). Em um estudo realizado por Wu e colaboradores (2016), foi demonstrado que homens portadores do alelo *HTR2A* -1438G apresentaram um maior sucesso em um exercício de encontro rápido (*speed-dating*). Tal alelo também foi associado com a afiliação social entre jovens do sexo masculino, estando relacionado com a popularidade de indivíduos por comportamentos de transgressão de regras e agressividade (BURT 2008, 2009; DIJKSTRA et al., 2013;) e desempenho de MT (HIROHITO et al., 2015)

Ademais, o polimorfismo *HTR2A* A-1438G foi relatado como estando em desequilíbrio de ligação com o *HTR2A* T102C (SPURLOCK et al., 1998; KOUZMENKO et al 1999; PREUSS et al., 2000; KUSUMI et al 2002; BRAY et al 2004; YOON et al., 2008; SAIZ et al., 2009; JAKUBCZYK et al., 2012; WRZOSEK et al., 2012), sendo fator determinante em como os alelos desses *loci* são herdados ao passar das gerações, de acordo com a distância desses alelos no cromossomo e na quantidade de recombinações possíveis ao longo do tempo. Juntos, esses dois polimorfismos supracitados estão relacionados com várias desordens psiquiátricas incluindo transtorno depressivo, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos alimentares e esquizofrenia (WILLIAMS et al 1997; FRISCH et al 1999, 2000; BONDY et al 2000; WALITZA et al 2002; GORWOOD et al 2002; JANSSON et al 2003; ABDOLMALEKY et al 2004; CHOI et al 2004; LERER et al 2005;).

Embora fatores genéticos afetem as variações individuais nas ativações frontais e parietais durante uma tarefa de MT (BLOKLAND et al., 2011), e medidas de capacidade cognitiva como, por exemplo, inteligência, personalidade e atitudes sociais sejam hereditárias, a maneira como esses genes influenciam nesse processo

ainda não está totalmente esclarecida (BOUCHARD & MCGUE, 1981; DEVLIN et al., 1997). Uma limitação potencial é que a capacidade intelectual não é restrita a uma única região ou rede cerebral (HAIER et al., 2004; JUNG & HAIER, 2007), e vários genes podem estar relacionados e ainda interajam entre si como já exposto acima. Portanto, a decomposição desse traço global em domínios mais circunscritos, junto a sistemas cerebrais mais claramente delineados, e a identificação dessa interação de componentes moleculares, pode levar a novos *insights* sobre as influências genéticas desse traço complexo, assim como estudar genes relacionados a MT (GOLDMAN-RAKIC, 1996; KARLSGODT et al., 2010). De tal forma, como a 5-HT é um regulador importante de funções cognitivas e comportamentais, alterações no processo de degradação e reciclagem de substratos serotoninérgicos tem um grande impacto sobre o SNC e, especificamente, sobre a regulação cognitiva, comportamental e emocional (GONZALEZ-TAPIA & OBSUTH, 2015).

Diante disso, visto que os genes *HTR1A* e *HTR2A* participam da neuromodulação, entende-se a importância em analisar o papel deles sobre as bases neurobiológicas envolvidas na MT. Ademais, essas informações podem auxiliar na compreensão da dinâmica molecular envolvida no processo de MT, que se encontra alterado em diversas patologias psiquiátricas como descrito anteriormente, e assim contribuir no aprimoramento dos tratamentos dessas desordens.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a influência de polimorfismos encontrados em genes de receptores serotoninérgicos sobre as modificações corticais registradas em indivíduos saudáveis, durante a realização de tarefa de MT visuoespacial.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos -1019C/G, do gene *HTR1A* e de dois polimorfismos, T102C e A-1438G do gene *HTR2A*;
- Registrar o comportamento cortical, por intermédio da potência absoluta da banda teta em uma tarefa de MT visuoespacial;
- Analisar a influência dos três polimorfismos na região frontoparietal sobre o desempenho da tarefa de MT visuoespacial, e o comportamento cortical por intermédio da potência absoluta da banda teta.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA E ASPECTOS ÉTICOS

Foram selecionados voluntários com idades entre 18 a 32 anos (TURGEON et al., 2016). Em virtude das diferenças relatadas nos padrões de atividade cortical relacionadas ao sexo, foram selecionados apenas indivíduos do sexo masculino (DEAKIN & EXLEY, 1979; BARTHOLOMEW et al., 2015). Conforme determina o Inventário de Edinburgo (OLDFIELD, 1971) (Anexo 2) e para homogeneizar os padrões corticais relacionados à lateralidade hemisférica (QUAEDFLIEG et al., 2016), todos os participantes eram destros. Os que autodeclaravam serem portadores de transtornos neuropsiquiátricos como, por exemplo, esquizofrenia e epilepsia, também foram excluídos (SAND, BJØRK & VAALER, 2013); assim como tabagistas, por apresentarem mudanças no padrão de funcionamento cerebral (JAWORSKA et al., 2011). Também foram excluídos indivíduos que consumiram cafeína, 10 horas antes do experimento (SIEPMANN & KIRCH, 2002), e álcool etílico, 24 horas antes do experimento (COURTNEY & POLICH, 2010). Usuários de outras drogas psicotrópicas como, antidepressivos, estimulantes e ansiolíticos (DÉTÁRI et al., 1999), também foram excluídos. Devido à necessidade dos participantes terem que observar imagens projetadas em uma tela e, ao mesmo tempo, terem que apertar o botão de um teclado de computador para responderem a tarefa, foram selecionados indivíduos que não apresentavam comprometimento visual alto, e que não tinham limitações nos membros superiores. Contudo, esses participantes seriam excluídos se, durante a captação do sinal do EEG, apresentassem sonolência e/ou agitação durante a tarefa de MT.

Todos os participantes foram informados sobre a pesquisa e, ao concordarem em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo 1). Este projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI, sob o número CAAE 50651715.2.0000.5669 e número de registro 3.912.412.

Toda a metodologia foi realizada no Laboratório de NeuroInovação e Tecnologia (NITLab) e no Laboratório de Genética e Biologia Molecular localizado na Universidade Federal do Delta do Parnaíba – *Campus* Ministro Reis Velloso, no município de Parnaíba, PI.

4.2 OBTENÇÃO DO SINAL DO EEG DURANTE A TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL

O sinal do EEG foi captado em uma sala preparada com isolamento acústico e aterramento elétrico. Durante a aquisição do sinal, as luzes foram reduzidas. O voluntário permaneceu sentado confortavelmente em uma cadeira com suporte para os braços, a fim de minimizar os artefatos musculares durante a captação do sinal do EEG. Um monitor de 42" polegadas foi posicionado sobre uma mesa em frente ao participante, a uma distância de 50 centímetros, e ligado somente no momento da execução da tarefa. O sistema internacional 10-20 no aparelho BrainNet BNT36 (EMSA Medical Equipment), foi utilizado para posicionar os eletrodos em uma touca de *nylon*, incluindo os eletrodos de referência biauricular. O *software* para aquisição é denominado EEG - Captação (Emsa-DELPHI 5.0). Os níveis de impedância de cada eletrodo foram mantidos menores que 5 Ω . (Figura 11).

Figura 11: Posição do participante durante a tarefa de MT.



Fonte: Ribeiro, 2016, p. 21.

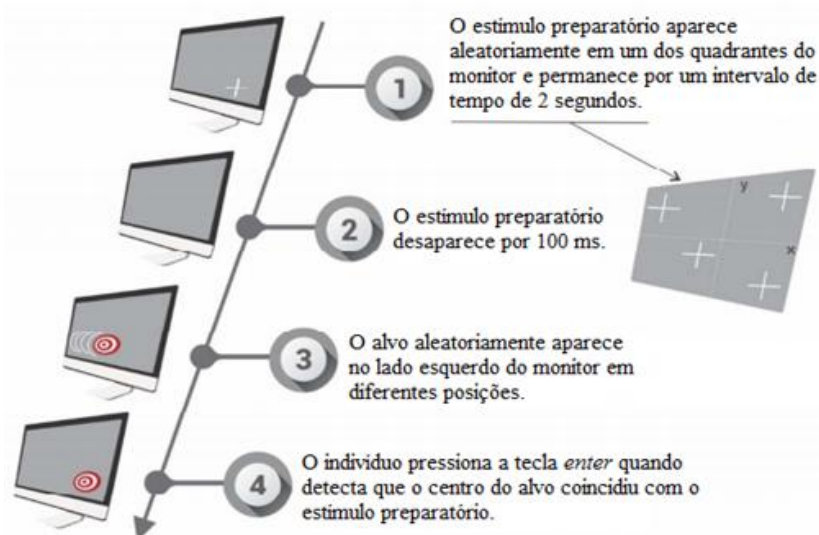
O protocolo proposto teve como objetivo gerar sinais neurofisiológicos que foram registrados por EEG e testados quanto à metodologia de coleta, processamento e análise dos sinais, inspirados nos modelos teóricos e experimentais descritos pelas Neurociências e pelas Ciências do Movimento Humano (BROOKS, 1986A; KANDEL et al., 1997a, 1997b; JESSEL, 1997A, 1997B; SCHMIDT & LEE, 1999A, 1999B; LENT,

2001A, 2001B, 2001C; GANONG, 2003; SQUIRE & KANDEL, 2003; PURVES et al., 2005; LAMANTIA KATZ, 2005A, 2005b).

4.3 TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO VISUOESPACIAL

O *software* para a tarefa de MT visuoespacial tem duas fases. Na primeira, houve a indicação aleatória do estímulo preparatório nos diferentes quadrantes do monitor (formato de cruz, +) e o mesmo permaneceu por 2 segundos. A localização espacial foi disposta de forma que o participante memorizasse a posição do estímulo preparatório. Na segunda fase, o participante recrutou a informação salva na fase anterior. Nesse caso, o *software* produziu o alvo (círculo branco e vermelho) que apareceu aleatoriamente no lado esquerdo do monitor (porção superior, mediana e inferior) e quando o participante interpreta a localização do estímulo preparatório, ele pressiona a tecla "enter". A tarefa foi realizada em dois blocos com dez trilhas por bloco (Figura 12) (RIBEIRO et al., 2017).

Figura 12: Imagem ilustrativa sobre a tarefa de MT visuoespacial.



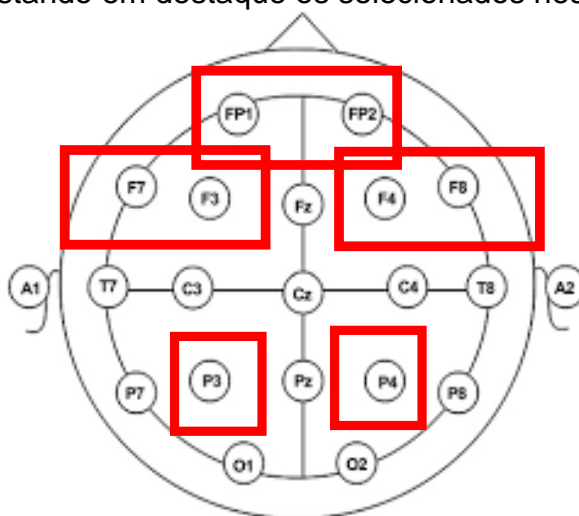
Fonte: Ribeiro, 2017, p. 23.

Os artefatos produzidos durante a tarefa por piscar de olhos, movimento dos olhos – movimentos sacádicos, movimento muscular, dentre outros foram identificados e removidos por meio da inspeção visual e Análise de Componentes Independentes (ICA, *Independent Component Analysis*). Se os dados de eletrodos individuais exibissem perda de contato com o escalpo ou alta impedância (>5K Ω), eles

eram desconsiderados. Após a remoção dos artefatos, os componentes restantes foram inseridos de volta para recompor o sinal do eletrodo. Apenas as épocas remanescentes fizeram parte do processamento subsequente do sinal e da análise estatística. No registro de EEG, a soma de diferentes ondas, em diferentes faixas de frequência, pode resultar na formação de uma única onda. Por isso, essas bandas devem ser interpretadas com cautela. Levando tal ponto em consideração, um estimador clássico foi aplicado para a densidade de potência espectral (DPE), estimada a partir da Transformada de Fourier (TF), que foi realizada pelo MATLAB (Matwords, Inc.) nesta onda aparentemente única, que pode ser então decomposta, tornando evidentes, separadamente, todas as outras ondas nela contidas (ANGHINAH et al., 1998).

Os eletrodos de superfície monitorados (Figura 13) foram escolhidos de acordo com a área que supostamente apresenta aumento de função nos casos de confronto com a tarefa: Fp1-Fp2 (CPFA), F3-F4 (CPFDL), F7-F8 (CPFVL) e P3-P4 (CPP) (SIEBNER et al., 2001; TODD & MAROIS, 2004; XU & CHUN, 2006; HAMIDI, TONONI E POSTLE, 2008; DASILVA et al., 2015) os quais desempenham papéis importantes na MT (KANE & ENGLE, 2002), a partir da demanda de processamento de informações neuroglial, necessária ao controle de aquisição de uma aprendizagem, ou seja, memorização do padrão de aparecimento e velocidade do alvo no monitor e pareamento com o exato local do estímulo prévio.

Figura 13: Representação da distribuição dos eletrodos no córtex cerebral durante a realização do EEG, estando em destaque os selecionados neste estudo.



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

4.4 EXTRAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E ARMAZENAMENTO DO DNA

As amostras de sangue foram obtidas por meio de punção venosa, sendo coletados cerca de 4 mL de sangue periférico de cada voluntário. Utilizando o kit *Wizard® (Genomic DNA Purification Kit, Promega)*, as amostras sanguíneas foram submetidas à extração do DNA de leucócitos seguindo as especificações do fabricante, como a seguir: para um volume de sangue de 300 µL, adicionar 900 µL de solução de lise celular e incubar por 10 minutos, seguido de centrifugação; descartar o sobrenadante e submeter as amostras ao vórtex para evitar a formação de grumos na etapa seguinte, que é a adição de uma mistura de 300 µL de solução de lise nuclear e 100 µL de solução de precipitação de proteínas; centrifugar novamente e transferir o sobrenadante para um novo tubo contendo 300 µL de isopropanol, submetendo novamente à centrifugação, seguida pelo descarte do sobrenadante e pela adição de etanol 70%; uma nova centrifugação é feita, o sobrenadante é descartado e a amostra de DNA, obtida, visível como uma massa branca (*pellet*) no fundo do tubo. Em seguida, esse DNA é incubado com 100 µL de solução de reidratação, em estufa por 1 hora a 65°C, para que o DNA seja eluído, até que fique disperso e homogêneo.

A pureza e concentração do DNA foram determinadas em espectrofotômetro, por meio do comprimento de onda de 260 e 280 nm. Em seguida o DNA foi armazenado em freezer no Laboratório de Genética e Biologia Molecular do *Campus* de Parnaíba até sua análise.

4.5 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS *HTR1A* 1019C/G, *HTR2A* T102C E *HTR2A* A-1438G

Para a análise dos polimorfismos de fragmentos de restrição, utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR - RFLP) nos genes *HTR1A* e *HTR2A*, foram utilizados iniciadores (*primers*) sintetizados pela Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA e específicos para amplificar as regiões onde se encontram cada polimorfismo (Tabela 1).

Tabela 1: Sequências dos pares de *primers* para ampliações das regiões de interesse nos genes *HTR1A* e *HTR2A*.

Gene/polimorfismo	Primer	Sequência (5' - 3')	pb*
HTR1A -1019C/G	<i>Foward</i>	GGAGTAAGGCTGGACTGTTAG	170
	<i>Reverse</i>	GGAAGAAGACCGAGTGTGTCATC	
HTR2A T102C	<i>Foward</i>	GTACACCAGCCTCAGTGTTAC	355
	<i>Reverse</i>	CTGTCAGTAAAGCAGACCAG	
HTR2A A-1438G	<i>Foward</i>	GTCAGTAATTCCTCTGGAC	202
	<i>Reverse</i>	GCTTTTGAGAGAACTGGAG	

Fonte: Autoria própria.

A PCR foi realizada em um volume de 25 µL contendo 1,0 µL de DNA (50 ng), 1,0 µL de cada iniciador (0,4 µM), 5,0 µL de desoxirribonucleótido-trifosfato (dNTP) (200 µM de dATP, dGTP, dCTP e dTTP), 0,3 µL de Taq (1 U), 2,5 µL de Tampão (Tris-HCl 10 mM/ pH 8,5, 50 mM de KCl), 0,75 µL MgCl₂ (1,5 mM) e 13,45 µL de água estéril. Todos os reagentes utilizados foram da Ludwig Biotechnology Ltda. O protocolo da reação e programa de termociclagem da PCR seguiram as orientações descritas na Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2: Protocolo da PCR para os polimorfismos nos genes *HTR1A* e *HTR2A*.

Reagente	Volume
H ₂ O	13,45 µL
Tampão 10x	2,5 µL
MgCl ₂ (1,5 mM)	0,75 µL
<i>Primer Foward</i> (15 pmol)	1,0 µL
<i>Primer Reverse</i> (15 pmol)	1,0 µL
dNTPs (250 µM)	5,0 µL
Taq Polimerase (1U)	0,3 µL
DNA (50 ng)	1,0 µL
TOTAL	25 µL

Fonte: Autoria própria.

Tabela 3: Programa de termociclagem para os polimorfismos nos genes *HTR1A* e *HTR2A*.

Passos	Temperatura	Tempo	Ciclos
Desnaturação inicial	96°C	5 min.	1 x
Desnaturação	94°C	1 min.	
Anelamento	62°C	30 seg.	35 x
Extensão	72°C	1 min.	
Extensão final	72°C	5 min.	1 x

Fonte: Autoria própria.

Os reagentes foram preparados (*mix* de PCR) em microtubos de 1,5 mL, e logo após, distribuídos em microtubos de 200 µL, identificados com os números das

amostras a serem devidamente amplificadas. Todas as reações de PCR foram efetuadas dentro de uma cabine de segurança de fluxo unidirecional horizontal da marca VECO. Antes do início de cada reação na cabine, foi necessária a utilização da luz UV (ultravioleta) por 30 minutos para esterilizar o ambiente onde as reações foram executadas. A fim de descartar qualquer contaminação em cada reação, foi utilizado um controle negativo (branco), constituído por todos os reagentes, menos DNA genômico. Sendo assim, nos tubos identificados com os números das amostras a serem amplificadas, foi adicionado o DNA genômico, exceto no controle negativo. Subsequente a identificação, os tubos foram inseridos na placa do termociclador *Applied Biosystems Veriti Thermal Cyclers®* (Califórnia, USA), o qual foi previamente programado com as devidas condições de temperatura e tempo para os polimorfismos do estudo já citados acima.

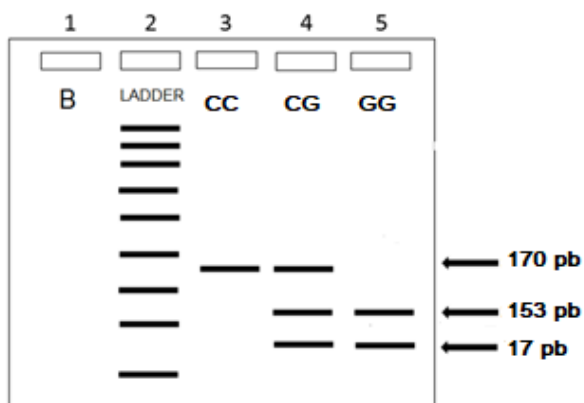
Os produtos da amplificação do polimorfismo *HTR1A* -1019C/G (170 pb) foram digeridos com a enzima *BtsCI* (20 U/ml; *New England Biolabs, Beverly, Massachusetts, USA*) que reconhece o sítio '5-GGATGNN/-3' com o alelo G e produz 2 fragmentos (153 pb e 17 pb) enquanto o alelo C não é clivado (170 pb).

Já para ambos os polimorfismos *HTR2A* T102C e *HTR2A* A-1438G as condições de digestão foram as mesmas com a enzima de restrição *MsPI* (*New England BioLabs, USA*), que reconhece o sítio 5'-...CCGG...-3' cortando o alelo C produzindo três fragmentos com 255pb (TT), 212pb (TC) e 173pb (CC), em *HTR2A* T102C e o sítio 5'-...GGCC...-3' cortando o alelo G produzindo três fragmentos com 202pb (AA), 151pb (GA) e 51pb (GG), em *HTR2A* A-1438G.

Seguinte a esse processo, os tubos referentes aos três polimorfismos foram incubados a 37°C por um período de 16 horas em banho-maria a seco.

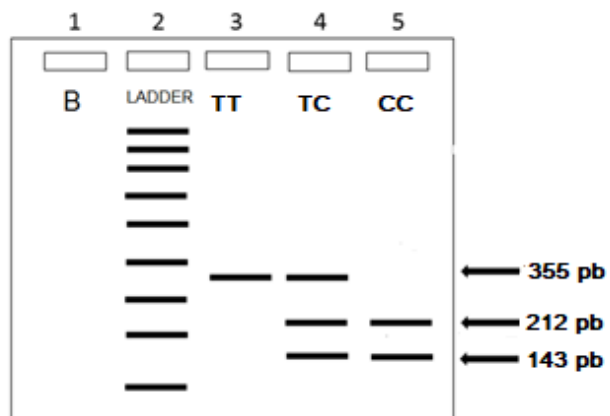
A genotipagem dos dois polimorfismos foi realizada em gel de poli-acrilamida a 8%, submetido em cuba vertical de eletroforese, sob corrente de 130 V, por um tempo de 2 horas e 30 minutos. Os padrões de bandas para os genótipos que se esperou encontrar nos polimorfismos *HTR1A* -1019C/G, *HTR2A* T102C e *HTR2A* A-1438G estão representados abaixo nas figuras 14, 15 e 16, respectivamente.

Figura 14: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *HTR1A* -1019C/G.



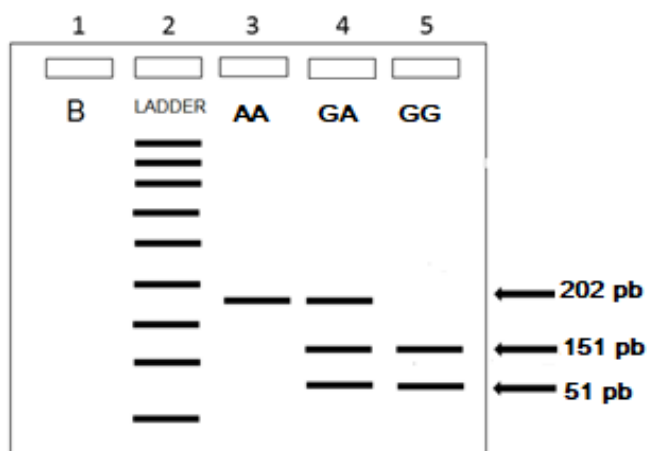
Fonte: Autoria própria.

Figura 15: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *HTR2A* T102C.



Fonte: Autoria própria

Figura 16: Padrão de bandas esperadas para o polimorfismo *HTR2A* A-1438G.



Fonte: Autoria própria

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A população estudada foi testada quanto ao seu equilíbrio pela lei de Hardy-Weinberg por meio do teste do Qui-Quadrado (χ^2) e as frequências genotípicas e alélicas foram determinadas por simples contagem.

Posteriormente, foi realizado o teste *two-way mixed* factorial ANOVA (fator genótipo e fator eixo) para o desempenho na tarefa de MT, no intuito de avaliar as diferenças dos genótipos quanto ao desempenho da tarefa para o plano espacial. O tamanho do efeito foi estimado como Eta parcial ao quadrado (η^2p). A potência estatística e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para as variáveis dependentes. A magnitude do efeito foi interpretada utilizando as recomendações sugeridas por Cohen (1988): 0,0 a 0,2= pequeno; 0,3 a 0,6= moderado; 1,2= grande; 2,0= muito grande; 4,0= quase perfeita. Desse modo, para detectar se houve uma diferença real na população, o poder estatístico foi interpretado com 0,8 a 0,9= potência alta.

Uma regressão logística binária foi ajustada por meio da delimitação com base na expressão dos receptores de 5-HT: 0 para diminuição da expressão do receptor e 1 para expressão normal do receptor em função dos eixos da tarefa (X e Y).

Para verificar a potência absoluta da banda teta nas derivações dos eletrodos Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4 com frequência analisada relacionada à atividade no córtex cerebral, foi realizado o teste *three-way mixed* factorial ANOVA com fator entre sujeitos para os "grupos genotípicos" (homozigoto selvagem, heterozigoto e homozigoto), fator intra-sujeitos para os "eixos" (X e Y) e fator "áreas" (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4).

As interações entre três fatores foram investigadas utilizando o teste *two-way mixed factorial* ANOVA para medidas repetidas, uma *one-way* ANOVA, seguido do teste de post hoc para comparações múltiplas com correções de Bonferroni, com $p \leq 0,025$.

Com o objetivo de obter uma distribuição próxima do normal, os dados comportamentais, assim como neurofisiológicos na banda teta, foram transformados em log (log 10).

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa IBM SPSS *Statistics* 20.0 e para todos os testes está sendo considerado o nível de significância com $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS, ALÉLICAS E EQUILÍBRIO DE HARDY-WEIMBERG

A partir da análise dos três polimorfismos e frequências genotípicas e alélica de cada um, foi observado, por meio do teste qui-quadrado (X^2), que os três se encontram em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, como pode se evidenciar na Tabela 4. Isso permitiu seguir com segurança as análises, pois com o grupo em equilíbrio, há a certeza de que a população estudada não está sofrendo ação de fatores evolutivos como, mutação, deriva genética, fluxo gênico e seleção natural.

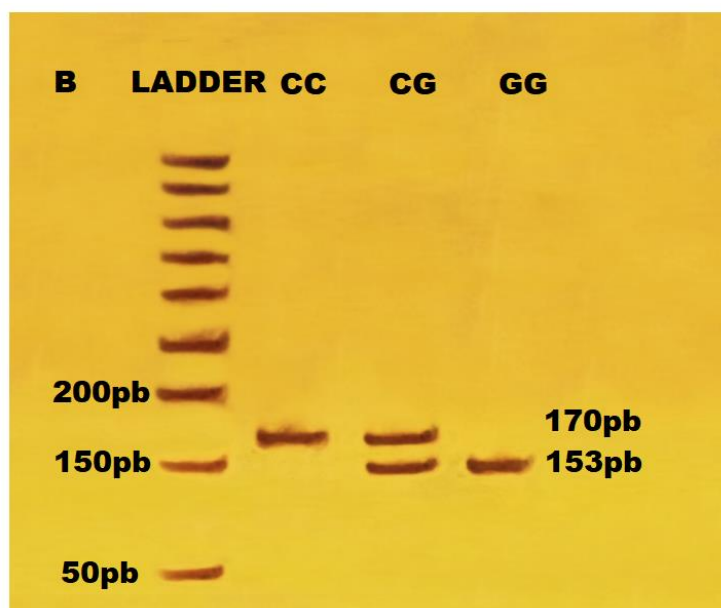
Tabela 4: Análise das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos em *HTR1A* e *HTR2A*.

Polimorfismos	Genótipo	N	Frequência genotípica	Frequência alélica
<i>HTR1A</i> -1019C/G	CC	38	21,3%	C = 48,5%
	CG	97	54,4%	G = 51,4%
	GG	43	24,1%	
	Total	178	100 %	$X^2 = 1,46 / p = 0,22$
<i>HTR2A</i> T102C	TT	26	14,6%	T = 40,7%
	TC	93	52,2%	C = 59,2%
	CC	59	33,1%	
	Total	178	100 %	$X^2 = 1,20 / p = 0,27$
<i>HTR2A</i> A-1438G	AA	24	13,4%	A = 40,4%
	GA	96	53,9%	G = 59,5%
	GG	58	32,5%	
	Total	178	100%	$X^2 = 2,54 / p = 0,11$

Fonte: Autoria própria.

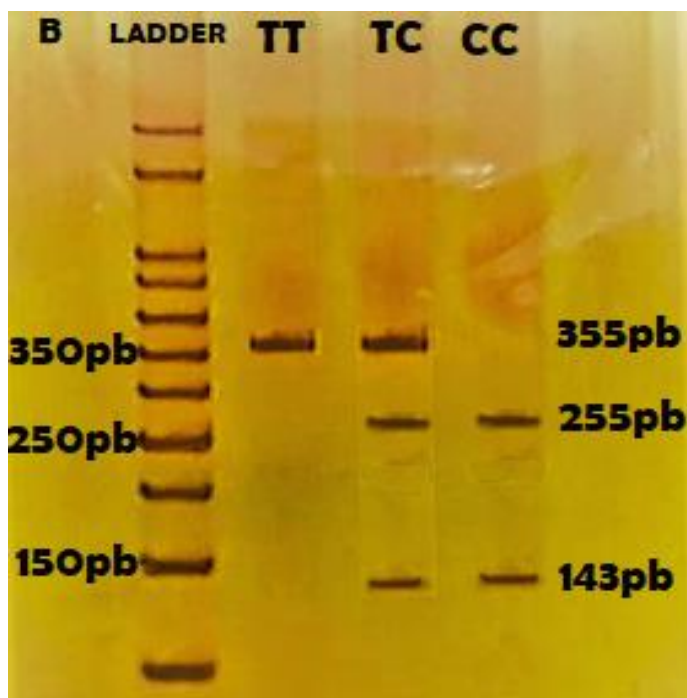
As figuras 17, 18 e 19 ilustram a genotipagem de cada polimorfismo, por meio do padrão de bandas, visualizados na eletroforese em gel de poliácridamida, obtidos a partir da técnica de PCR-RFLP.

Figura 17: Padrão de bandas encontradas para os genótipos do *HTR1A* -1019C/G em gel de poliacrilamida a 8%. (B) controle negativo da PCR; (LADDER) marcador de peso molecular de 50pb; CC (170pb); CG (170pb + 153pb + 17pb); GG (153pb + 17pb).



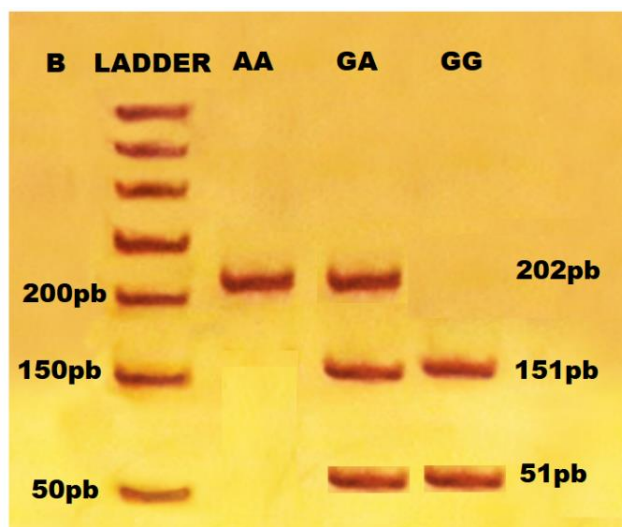
Fonte: Autoria própria.

Figura 18: Padrão de bandas encontradas para os genótipos do *HTR2A* T102C em gel de poliacrilamida a 8%. (B) controle negativo da PCR; (LADDER) marcador de peso molecular de 50pb; TT (355pb); TC (355pb + 212pb + 143pb); CC (212pb + 143pb).



Fonte: Autoria própria.

Figura 19: Padrão de bandas encontradas para os genótipos do *HTR2A* A-1438G em gel de poliacrilamida a 8%. (B) controle negativo da PCR; (LADDER) marcador de peso molecular de 50pb; TT (355pb); TC (355pb + 212pb + 143pb); CC (212pb + 143pb).



Fonte: Autoria própria.

5.2 ANÁLISE DO DESEMPENHO COMPORTAMENTAL ASSOCIADO AOS POLIMORFISMOS NOS GENES *HTR1A* E *HTR2A*

O teste de *two-way mixed factorial* ANOVA foi realizado para analisar a precisão de MT visuoespacial, com base nos fatores: genótipos dos polimorfismos *HTR1A* -1019C/G (CC = 0, CG = 1 e GG = 2), *HTR2A* T102C (TT=0, TC=1, CC=2) e *HTR2A* A-1438G (AA = 0, GA = 1, GG = 2), e grupos genotípicos *HTR1A* -1019C/G (GG + GC vs. CC), *HTR2A* T102C (CC + TC vs. TT), e *HTR2A* A-1438G (GG + GA vs. AA) com fator Eixo (plano horizontal: X e plano vertical: Y). Os resultados apresentaram efeito principal para eixo para os três polimorfismos analisados ($p < 0,0001$) (Tabela 5 e 6, respectivamente).

Tabela 5: *Two-way mixed factorial ANOVA* para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nos polimorfismos *HTR1A* -1019C/G (CC =0, GC=1 e GG=2), *HTR2A* T102C (TT=0, TC=1 e CC=2), e *HTR2A* A-1438G (AA=0, GA=1 e GG=2).

Polimorfismos	F	p	η^2p	Poder observado
<i>HTR1A</i> -1019C/G	244,097	0,0001*	0,351	1,000
<i>HTR2A</i> T102C	212,035	0,0001*	0,309	1,000
<i>HTR2A</i> A-1438G	184,449	0,0001*	0,280	1,000

Abreviações: F = razão entre as variâncias; p = significância estatística ($p < 0,05$); η^2p = Eta parcial ao quadrado, estima o tamanho do efeito. IBM SPSS Estatistic 20.

Tabela 6: *Two-way mixed factorial ANOVA* para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nas combinações *HTR1A* -1019C/G (GG + GC vs. CC), *HTR2A* T102C (CC + TC vs. TT), e *HTR2A* A-1438G (GG + GA vs. AA).

Polimorfismos	F	p	η^2p	Poder observado
<i>HTR1A</i> -1019C/G	96,815	0,0001*	0,169	1,000
<i>HTR2A</i> T102C	104,649	0,0001*	0,181	1,000
<i>HTR2A</i> A-1438G	73,238	0,0001*	0,134	1,000

Abreviações: F = razão entre as variâncias; p = significância estatística ($p < 0,05$); η^2p = Eta parcial ao quadrado, estima o tamanho do efeito. IBM SPSS Estatistic 20.

Além disso, ainda com a intenção de associar o desempenho comportamental aos genes *HTR1A* e *HTR2A*, com base na funcionalidade dos receptores serotoninérgicos, para influenciar a tarefa de MT visuoespacial, foi avaliado o efeito combinatório entre os três polimorfismos estudados, haja vista que, analisados isoladamente, não foi observado resultado significativo de interação. Para isso, considerou-se que no organismo esses genes podem sofrer interferência de outros para apresentarem efeitos qualitativos ou quantitativos de caráter fenotípico, a partir de uma combinação poligênica. Logo, consegue-se separar, de fato, se os polimorfismos possuem ou não influência direta de forma isolada em determinada funcionalidade cognitiva, ou se há a necessidade de combinação com outros fatores, sejam eles intrínsecos ou extrínsecos. O resultado, assim como das combinações anteriores intragênicas, também demonstrou efeito principal para eixo ($p < 0,0001$) (Tabela 7).

Tabela 7: *Two-way mixed factorial ANOVA* para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nas combinações *HTR1A -1019C/G vs. HTR2A T102C vs. HTR2A A-1438G*.

Polimorfismos	Agrupamento	F	p	η^2p	Poder observado
HTR1A - 1019C/G vs HTR2A T102C vs HTR2A A- 1438G	CC vs TT vs AA	66,430	0,0001*	0,218	1,000
	CC vs TT vs GA	145,285	0,0001*	0,250	1,000
	CC vs TT vs GG	121,552	0,0001*	0,274	1,000
	CC vs TC vs AA	79,436	0,0001*	0,156	1,000
	CC vs TC vs GA	188,607	0,0001*	0,231	1,000
	CC vs TC vs GG	142,285	0,0001*	0,217	1,000
	CC vs CC vs AA	80,166	0,0001*	0,199	1,000
	CC vs CC vs GA	182,358	0,0001*	0,260	1,000
	CC vs CC vs GG	147,427	0,0001*	0,266	1,000
	GC vs TT vs AA	87,877	0,0001*	0,168	1,000
	GC vs TT vs GA	185,301	0,0001*	0,226	1,000
	GC vs TT vs GG	146,644	0,0001*	0,220	1,000
	GC vs TC vs AA	110,083	0,0001*	0,149	1,000
	GC vs TC vs GA	302,349	0,0001*	0,268	1,000

Abreviações: F = razão entre as variâncias; p = significância estatística ($p < 0,05$); η^2p = Eta parcial ao quadrado, estima o tamanho do efeito. IBM SPSS Estatistic 20.

Tabela 7: ANOVA *mixed factorial* para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nas combinações *HTR1A -1019C/G vs. HTR2A T102C vs. HTR2A A-1438G*.

Continuação da tabela 7					
Polimorfismos	Agrupamento	F	P	η^2p	Poder observado
HTR1A - 1019C/G vs HTR2A T102C vs HTR2A A- 1438G	GC vs TC vs GG	209,831	0,0001*	0,228	1,000
	GC vs CC vs AA	104,142	0,0001*	0,167	1,000
	GC vs CC vs GA	259,221	0,0001*	0,265	1,000
	GC vs CC vs GG	191,205	0,0001*	0,240	1,000
	GG vs TT vs AA	92,788	0,0001*	0,247	1,000
	GG vs TT vs GA	196,689	0,0001*	0,290	1,000
	GG vs TT vs GG	165,308	0,0001*	0,311	1,000
	GG vs TC vs AA	112,601	0,0001*	0,192	1,000
	GG vs TC vs GA	277,993	0,0001*	0,292	1,000
	GG vs TC vs GG	207,442	0,0001*	0,271	1,000
	GG vs CC vs AA	113,072	0,0001*	0,236	1,000
	GG vs CC vs GA	261,020	0,0001*	0,316	1,000
GG vs CC vs GG	209,311	0,0001*	0,317	1,000	

Abreviações: F = razão entre as variâncias; p = significância estatística ($p < 0,05$); η^2p = Eta parcial ao quadrado, estima o tamanho do efeito. IBM SPSS Estatistic 20.

O resultado da regressão logística binária com base na expressão da 5-HT: agrupamento de baixa expressão de 5-HT vs. expressão normal de 5-HT também não indicou associação estatisticamente significativa para os Eixos relacionados a tarefa para nenhum dos polimorfismos ($p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8: Modelo de regressão para as variáveis comportamentais eixo X e Y com base nos polimorfismos *HTR1A* -1019C/G (GG + GC vs.CC), *HTR2A* T102C (CC + TC vs.TT), e *HTR2A* A-1438G (GG + GA vs. AA)

Polimorfismos	Variáveis	B	S.E	df	P	Odds Ratio	95%IC para Odds Ratio	
							Inferior	Superior
<i>HTR1A</i> -1019C/G	Eixo X	0.44	0.25	1	0.07	1.55	0.95	2.53
	Eixo Y	-0.13	0.12	1	0.28	0.87	0.67	1.11
	Constante	1.68	0.35	1	0.00	5.39		
<i>HTR2A</i> T102C	Eixo X	-0.41	0.31	1	0.18	0.66	0.36	1.21
	Eixo Y	0.20	0.16	1	0.21	1.23	0.88	1.70
	Constante	1.68	0.43	1	0.00	5.39		
<i>HTR2A</i> A-1438G	Eixo X	0.05	0.30	1	0.85	1.05	0.58	1.91
	Eixo Y	-0.10	0.14	1	0.47	0.90	0.67	1.20
	Constante	1.73	0.40	1	0.00	5.67		

Abreviações: B = coeficiente de regressão; S.E. = erro padrão; df = grau de liberdade; Odds Ratio = intervalo de confiança; Significância estatística ($p < 0,05$). IBM SPSS Estatistic 20.

5.3 ANÁLISE NEUROFISIOLÓGICA ASSOCIADA AOS POLIMORFISMOS NOS GENES *HTR1A* E *HTR2A*

As análises da *three-way mixed factorial* ANOVA para *HTR1A* -1019C/G na potência absoluta da banda teta mostraram interação entre os agrupamentos do genótipo, eixo e áreas [$F=4,324$; $p < 0,0001$; $\eta^2_p=0,010$; Poder=0,999]. Tal achado, investigado com uma *one-way mixed factorial* ANOVA, apresentou uma associação dos genótipos que possuem característica fenotípica do aumento do autoreceptor e à redução dos níveis de receptores pós-sinápticos do mesmo, resultando em diminuição dos níveis de 5-HT, representados pela presença do alelo *HTR1A* -1019G (heterozigoto GC, homozigoto GG).

Foi observado uma maior predominância de recrutamento cortical de MT visuoespacial dos indivíduos com genótipo GC no CPFDL direito no eixo X, CPFVL direito nos dois eixos, CPP direito no eixo Y e CPFA direito e esquerdo no eixo X e X e Y, respectivamente. Já o genótipo GG apresentou uma significância de recrutamento de MT visuoespacial no CPFDL direito no eixo X, CPFVL esquerdo para o eixo Y e CPFA esquerdo também para o eixo Y (Tabela 9).

Tabela 9: *Three-way mixed factorial ANOVA* para os genótipos (CC, GC e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$.

Banda Teta				
Eixo	MD	SD	<i>Post hoc</i> Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
FP1X	0,17	0,03	0,0001*	GC > CC
	0,09	0,03	0,043*	GG > GC
Fp1Y	0,08	0,02	0,005*	GC > GG
Fp2X	0,14	0,04	0,004*	GC > CC
F4X	-0,07	0,02	0,009*	GC > CC
	0,09	0,02	0,0001*	GG > GC
F7Y	0,08	0,03	0,019*	GC > GG
F8X	0,07	0,03	0,029*	GC > CC
F8Y	0,07	0,03	0,029*	GC > CC
P4Y	-0,06	0,02	0,027*	GC > CC

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância=; Representatividade da potência absoluta entre genótipos=; Resultados da análise da interação das duas vias estatisticamente significativos ($p \leq 0,025$) foram representados por asterisco (*).

Já para *HTR2A* T102C também foi observada interação significativa [$F=3,431$; $p < 0,0001$; $\eta^2_p=0,008$; Poder=0,995]. A análise da interação apresentou associação com os genótipos que carregam o alelo *HTR2A* 102C (TC e CC), caracterizado pela diminuição da expressão gênica e, como consequência, na quantidade de receptores sinápticos, interferindo no desempenho e na eficiência neural.

Houve resultado significativo para o genótipo CC no CPFA esquerdo para eixo Y (Fp1Y), CPFDL esquerdo eixo Y (F3Y), CPFVL esquerdo eixo X e Y (F7X e Y) e direito eixo Y (F8Y), CPP esquerdo nos eixos X e Y (P3X e Y) e CPP direito para eixo Y (P4Y). E, também, de TC no CPFDL direito para eixo Y (F4Y), CPFDL esquerdo eixo X (F7X) e direito eixo Y (F8Y), CPP esquerdo nos dois eixos (P3X e Y) e CPP direito eixo Y (P4Y) (Tabela 10).

Tabela 10: *Three-way mixed factorial ANOVA* para os genótipos (CC, GC e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$.

Banda Teta				
Eixo	MD	SD	<i>Post hoc</i> Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
Fp1Y	0,09	0,02	0,0001*	CC > TC
F3Y	0,06	0,02	0,046*	CC > TT
F4Y	-0,06	0,01	0,002*	TC < CC
F7X	-0,18	0,03	0,0001*	TC > TT
	-0,16	0,03	0,0001*	CC > TT
F7Y	0,06	0,02	0,046*	CC > TC
F8Y	-0,08	0,03	0,024*	TC < TT
	0,11	0,02	0,0001*	CC > TC
P3X	-0,10	0,02	0,0001*	TC < TT
	0,06	0,02	0,003	CC > TC
P3Y	-0,05	0,02	0,021*	TC < CC
	0,05	0,02	0,021*	CC > TC
P4Y	0,07	0,02	0,014*	TC > TT
	0,009	0,02	0,002*	CC > TT

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância=; Representatividade da potência absoluta entre genótipos=; Resultados da análise da interação das duas vias estatisticamente significativos ($p \leq 0,025$) foram representados por asterisco (*).

Por fim, em *HTR2A* A-1438G, foi observada interação significativa [$F=2,743$; $p=0,002$; $\eta^2p=0,007$; Poder=0,977]. A análise da interação apresentou maior predominância de recrutamento de MT visuoespacial ao alelo *HTR2A* -1438G, já descrito como associado a uma significativa diminuição da expressão do gene e, conseqüentemente, diminuição transcricional. Logo, os indivíduos portadores de genótipos heterozigotos (GA) e homozigotos selvagens (GG), tendem apresentar um maior esforço ou recrutamento de MT nas tarefas realizadas.

O resultado observado demonstrou uma associação do genótipo GG a uma maior ativação cortical no CPFA esquerdo para eixo Y (Fp1Y), CPFDL esquerdo (F3Y) e direito eixo Y (F4Y), CPFVL esquerdo e direito Y (F7Y e F8Y), CPP esquerdo nos eixos X e Y (P3X e Y) e CPP direito para eixo Y (P4Y). Houve associação também de GA no CPFVL esquerdo para eixo Y (F7Y), CPP direito no eixo X (P3X) e CPP direito eixo Y (P4Y) (Tabela 11).

Tabela 11: *Three-way mixed factorial ANOVA* para os genótipos (AA, GA e GG) e eletrodos (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, P3 e P4) nos eixos (X e Y): $p \leq 0,025$.

Banda Teta				
Eixo	MD	SD	<i>Post hoc</i> Significância	Representatividade da potência absoluta entre genótipos
Fp1Y	0,09	0,03	0,024*	GG > AA
F3Y	0,08	0,02	0,007*	GG > AA
F4Y	0,05	0,01	0,019*	GG > AA
F7X	-0,19	0,03	0,0001*	GG < AA
	-0,20	0,03	0,0001*	GA < AA
F8Y	0,08	0,02	0,006*	GG > GA
P3X	0,065	0,02	0,008*	GG > GA
	-0,10	0,02	0,0001*	GA < AA
P3Y	0,09	0,02	0,001*	GG > AA
P4Y	0,10	0,02	0,0001*	GA > AA
	0,11	0,02	0,0001*	GG > AA

Nota: MD= diferença da média estatística; SD= Desvio Padrão; *Post hoc* Significância=; Representatividade da potência absoluta entre genótipos=; Resultados da análise da interação das duas vias estatisticamente significativos ($p \leq 0,025$) foram representados por asterisco (*).

6. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar a influência dos polimorfismos nos genes *HTR1A* e *HTR2A* associado ao desempenho e diferenças interindividuais durante a tarefa de MT visuoespacial, além das modulações da frequência da banda teta pelo EEG. Dessa forma, considerou-se a hipótese de que a tarefa de MT visuoespacial promove oscilações da potência absoluta dessa banda, mediado por alterações na disponibilidade do receptor de 5-HT dependendo do *status* do genótipo.

Os resultados observados em referência à análise comportamental da interação entre eixo e genótipo na *two-way mixed factorial* ANOVA apresentou efeito principal para eixo na performance da tarefa de MT visuoespacial, tanto na análise individual de genótipos quanto por combinação, levando em consideração uma combinação poligênica que poderia influenciar o comportamento fenotípico como, por exemplo, quando um indivíduo possui dois ou mais alelos de menor frequência que caracterizariam uma deficiência bioquímica do neurotransmissor. Não se pode concluir, portanto, que os genótipos interfiram diretamente na realização da tarefa de MT visuoespacial.

Inferre-se, com isso, que a aleatorização dos planos de ativação do estímulo de mira, horizontal e vertical, podem estar repercutindo no desempenho, haja vista a natureza da tarefa que exige recrutamentos rápidos a partir de um único estímulo. Em se tratando da análise da regressão logística binária, não houve significância para nenhum dos três polimorfismos analisados com base no agrupamento baixa expressão do neurotransmissor vs. expressão normal do neurotransmissor.

Estudos mostraram que os polimorfismos atuam sobre a performance do indivíduo durante uma tarefa de MT. Em um estudo de Wesnes e colaboradores (2016), foi demonstrado a relação do *HTR1A* 1019C/G com a MT por meio de uma tarefa que consistia no armazenamento de múltiplos itens e posterior evocação, no qual o genótipo CC apresentou melhor desempenho de retenção e recuperação de informações em relação aos genótipos GC e GG. Além disso, em um outro trabalho, também houve significância de erros perseverativos em um teste de planejamento estratégico por indivíduos heterozigotos (TC) ao se estudar o polimorfismo *HTR2A* T102C (LANE et. al., 2008). Por fim, Hirohito e colaboradores (2015), observaram que o polimorfismo *HTR2A* A-1438G é responsável por uma variação de 20,8% no desempenho da MT. Em uma tarefa de análise de precisão e tempo de resposta,

foram mais rápidos os indivíduos de genótipo do grupo AA + GA do que no grupo GG. Tal divergência pode ser em decorrência da natureza diferente das tarefas realizadas. As tarefas realizadas nos estudos de resultados significativos na interação, contemplam a capacidade de manter diversos itens na memória para posteriormente evocá-los, além de intervalos maiores para processamento e resposta, enquanto a tarefa utilizada em nosso estudo exhibe um único estímulo de cada vez e ao fim da apresentação de cada um, demanda imediatamente que o indivíduo o recobre.

Quando focamos em um determinado ponto, estamos processando um único julgamento entre dois objetos, ou seja, traçando uma bissecção de duas linhas retas. No caso, os objetos são as coordenadas X e Y que se associam formando a sua localização. Esse achado não corrobora com o estudo de Proctor e Cho (2006), que ao analisarem estímulos e respostas codificados ao longo das dimensões horizontais e verticais, observaram maior vantagem para o mapeamento na dimensão horizontal do que na dimensão vertical, mas ressaltaram que isso é determinado pela estrutura da tarefa, e não a uma maior facilidade de assistir à dimensão horizontal. Por isso, infere-se que a capacidade de êxito na tarefa de MT não deve ser relacionada somente com a identificação das coordenadas na tela do monitor pelo sistema visual, mas também no processamento espacial para recrutar os dois diferentes eixos e fazer a associação dentro de um único objeto (meta) no curto intervalo de tempo.

Assim, é possível que os polimorfismos estudados modulem a capacidade de armazenamento e manutenção de múltiplos itens na MT visuoespacial, mas não exerçam efeitos em atividades que demandam uma evocação rápida de memória em resposta a um único estímulo. Em uma perspectiva prática diária, infere-se que, em uma dinâmica comportamental, relacionada à receptores serotoninérgicos, o indivíduo necessita de vários pontos de referência no ambiente para uma memorização, processamento neural e alocação espacial, o que justifica o efeito principal observado nos resultados independente das combinações por genótipo ou agrupamento intra e intergênico.

A MT visuoespacial é um mecanismo cognitivo que envolve tanto a atenção quanto a interpretação do intervalo de tempo. A relação entre a MT visuoespacial, atenção e intervalo de tempo, tem sido amplamente investigada com diferentes tarefas, tratamentos e ferramentas de análise (MARCHETTI, 2014; ZAKAY, BLOCK, 2004). Considerando que o sistema serotoninérgico age diretamente na cognição do indivíduo, a qual é gerenciada pela maior ou menor expressão do receptor, a

realização da tarefa durante ações voluntárias, movimentos oculares, divergência entre a natureza das tarefas realizadas e mudanças rápidas no foco de atenção, também podem atrapalhar a desenvoltura da MT na tarefa (CICCHINI & MORRONE, 2009; MORRONE et al., 2005).

Como descrito anteriormente, considerou-se no desenho de estudo deste trabalho a hipótese de que a tarefa de MT visuoespacial promove oscilações da potência absoluta da banda teta, mediado por alterações na disponibilidade do receptor de 5-HT dependendo do *status* do genótipo, ou seja, polimorfismos que configuram uma deficiência do neurotransmissor na fenda sináptica em decorrência de aumento do número de autorreceptores ou diminuição de receptores em geral, tendo por consequência uma interferência na transmissão de informação e eficiência neural, quando comparamos com indivíduos sem o alelo de menor frequência. De fato, corroborando com a literatura científica, nossos resultados neurofisiológicos demonstraram interação dos genótipos portadores do alelo mutante, heterozigoto e homozigoto mutante, dos três polimorfismos com as sub-áreas do CPF e CPP. Ou seja, a presença do alelo de menor frequência, nos três polimorfismos estudados, por alterar a codificação proteica da quantidade de receptores pré ou pós-sinápticos, interferem na quantidade do neurotransmissor 5-HT na fenda sináptica e, com isso, na eficiência do processamento de informação, significando um maior esforço neural e maior recrutamento de MT nessas regiões para realizar uma determinada tarefa, demandando mais atenção para um determinado plano espacial X (horizontal) ou Y (vertical).

Em detrimento da presença do alelo *HTR1A* 1019G, os resultados demonstram que houve interação do genótipo heterozigoto (GC) com uma maior ativação e recrutamento de MT visuoespacial na frequência da banda teta no CPFDL direito, CPFVL direito, CPP e CPFA direito, assim como o genótipo homozigoto GG, foi associado a um recrutamento de MT visuoespacial no também no CPFDL direito, CPFVL esquerdo e CPFA esquerdo. Embora o alelo *HTR1A* 1019G aumente a expressão do receptor na pré-sinapse e, assim, reduza a neurotransmissão serotoninérgica devido ao *feedback* auto-inibitório aprimorado, ele também reduz a expressão de *HTR1A* pós-sináptico levando a uma redução geral na neurotransmissão serotoninérgica, especialmente em estruturas neuronais como CPF, hipocampo e amígdala, justificando com isso uma maior demanda cognitiva de

indivíduos portadores desse alelo no genótipo (ALBERT; LE FRANÇOIS; VAHID-ANSARI, 2019; YOSHIKAWA; LI; MELTZER, 2020).

Para o polimorfismo *HTR2A* T102C, foi observada interação significativa entre o alelo *HTR2A* 102C no grupo heterozigoto (TC) e as áreas referentes ao CPFDL direito, CPFVL esquerdo e direito, CPP esquerdo e direito. Já na sua forma recessiva mutada (CC), a relação se deu com o CPFA esquerdo, CPFDL esquerdo, CPFVL esquerdo e direito também assim como para o genótipo heterozigoto, e CPP esquerdo e direito. Sobre A-1438G, um outro polimorfismo desse gene, seguiu-se o mesmo padrão: resultado significativo associado ao alelo *HTR2A* -1438G para genótipo heterozigoto e recessiva de menor frequência. O resultado demonstrou que há relação entre o grupo heterozigoto (GA) e maior atividade no CPFVL esquerdo e CPP esquerdo e direito. Por fim, para GG, a significância se dá nas áreas do CPFA esquerdo, CPFDL esquerdo e direito, CPFVL esquerdo e direito, CPP esquerdo e direito. Os resultados supracitados mostram uma relação de associação entre genótipos que, a nível fenotípico, caracterizam-se por uma quantidade menor de receptores. Logo, há uma diferença de recrutamento entre o grupo estudado, ocorrendo uma ativação significativa de áreas que atuam na manutenção da atenção e foco para realização de tarefas.

A MT consulta “provas” sensoriais importantes para realização de uma ação no SNC, ou verifica a memória armazenada a longo prazo para ter uma resposta comportamental eficaz, e não agir involuntariamente semelhante a estímulos sensoriais (ASAAD *et al.*, 2000). A MT requer ativação e coordenação da atividade neural entre as áreas de associação corticais e pré-frontais fundamentais em processos sensoriais e no sistema de atenção (WANG *et al.*, 2011). Análises da MT por EEG têm mostrado que o desempenho comportamental ideal pode ser previsto com base na dinâmica neural (KLIMESCH, 1999). Neste caso, o SNC pode exibir oscilações de potenciais que refletem a atividade rítmica sincronizada de grandes grupos de neurônios com diferentes formas de interação, das diferenças individuais e da carga de memória recrutada (ROUX & UHLHAAS, 2014). As redes frontoparietais desempenham um papel importante na MT. Vários estudos elucidaram que essa área é implicada na atenção, e a atenção parece ser uma pedra angular para a MT, portanto, há um consenso emergente que a rede frontoparietal está envolvida na memória, especialmente para o processo de manutenção (AZNAR; HERVIG, 2016; ERIKSSON *et al.*, 2015; LAMP *et al.*, 2016).

O CPFA, referente aos eletrodos Fp1-Fp2, tem sido implicado em "operações de ramificação", ou a capacidade de executar tarefas relacionadas a um objetivo, mantendo na MT informações relacionadas a um objetivo secundário (CHAHINE *et al.*, 2015). Em concordância com isso, pesquisadores em estudos neuropsicológicos sugerem que o CPFA está envolvido em processamento estratégico, atenção sustentada, organização de busca (MOSCOVITCH, 1992a, 1992b; TULVING, 1983; WARRINGTON & WEISKRANTZ, 1982; SHALLICE, 1988) e ordem temporal (PETRIDES, 1989; MILNER & PETRIDES, 1984). A atividade no CPFA esquerdo (Fp1) é associada à integração relacional abstrata e varia independentemente de outras demandas da MT no raciocínio analógico (GREEN *et al.* 2006). O CPFA esquerdo parece desempenhar um papel seletivo similar na integração durante a resolução de problemas matemáticos (DE PISAPIA, SLOMSKI, & BRAVER, 2006), raciocínio de matriz (CHRISTOFF *et al.*, 2001) e memória episódica (REYNOLDS, MCDERMOTT & BRAVER, 2006). Üstün, Kale e Çiçek (2017) em um trabalho mais recente mostraram que a MT ativa o CPFA esquerdo mais que o direito, corroborando com os achados deste trabalho do qual houve significância dos genótipos dos dois polimorfismos abordados com essa área. Já a atividade no CPFA direito (Fp2) foi observada em estudos que utilizam diferentes estímulos (verbal e não-verbal) e diferentes modalidades (olfatória e visual, sendo esta semelhante ao achado neste trabalho) (TULVING, KAPUR & CRAICK, 1994). Assim, como o estímulo da tarefa aparece de forma muito rápida no monitor, é provável que esses indivíduos precisem retomar sua atenção para a tela de forma abrupta culminando em uma elevada potência da banda teta nessa área cerebral.

O CPFDL (F3-F4) tem um papel essencial no processo cognitivo da MT possuindo um papel fundamental na atualização e manutenção de regras de tarefas, mantendo-as acessíveis em caso de interferência. Em síntese, trabalha para manter o foco do indivíduo no que está sendo executado (FRIEHS *et al.*, 2020). O CPFDL esquerdo (F3) é sabidamente relevante nos processos de MT espacial (CURTIS, 2006) e está envolvido em atividades temporalmente mediadas: aquelas nas quais existe um curto intervalo de tempo entre o estímulo e a resposta ao mesmo (FUSTER, 2000), como a desenvolvida neste estudo. Supõe-se que a prevalência de ativação do hemisfério esquerdo sobre o direito em tais processos, ocorre devido a dominância das conexões frontoparietais no hemisfério direito em detrimento das conexões frontoparietais no hemisfério esquerdo (CURTIS, 2006). É possível que projeções

anatômicas diretas do hipocampo para os interneurônios do CPF habilitem os neurônios hipocâmpais modulados por teta a conduzir a atividade interneuronal nessa área (BENCHEANE *et al.*, 2010). A sincronia da banda teta nessas regiões está relacionada com a performance durante a memória espacial (SIGURDSSON *et al.*, 2010) e é mais proeminente durante o aprendizado e tarefas de MT (KIM *et al.* 2011). Assim, é possível que as oscilações teta captadas do CPFDL esquerdo durante a realização da tarefa de MT espacial sejam provenientes do hipocampo. Essa noção é baseada na observação de aumento da atividade do CPFDL esquerdo durante o período de resposta independentemente do tipo de ensaio, com atividade relevante em situações com menos distrações (FRIEHS *et al.*, 2020; VANDERHASSELT; DE RAEDT; BAEKEN, 2009). Todavia, como foi apresentado nos resultados, houve associação significativa também com o CPFDL direito que funciona como um “reforço” da manutenção do foco na tarefa, ou seja, necessário quando um conflito de resposta é experimentado (VANDERHASSELT; DE RAEDT; BAEKEN, 2009). O que faz total sentido com base nos nossos achados, considerando que a interação que se deu, nos três polimorfismos, foi relacionada a genótipos que configuram um *déficit* serotoninérgico na fenda sináptica comprometendo a eficiência de processamento e resposta. Logo, a relação de tais genótipos a essas áreas, demonstra que indivíduos portadores do alelo de menor frequência, recrutam muito mais atividade neural que aqueles com a conformação selvagem para executar determinadas atividades.

Os mecanismos de controle cognitivo permitem que a memória seja acessada estrategicamente e, assim, ajudam a trazer à mente o conhecimento que é relevante para os objetivos e ações atuais. Estímulos visuoespaciais comumente promovem a ativação do CPFVL direito (F8) (LEVY & WAGNER, 2011) e a execução de tarefas de MT espacial é prejudicada quando há danos a essa área do cérebro (FINLEY *et al.*, 2003; NAIDICH, FIRESTONE, BLUM E ABRAMS, 2003). Suspeita-se que o CPFVL direito seja uma das áreas envolvidas no processo de reorientação da atenção, ou seja, em situações no qual o indivíduo desvia a sua atenção do que está no foco naquele momento e a reorienta novamente para o mesmo (CORBETTA; PATEL; SHULMAN, 2008; CORBETTA; SHULMAN, 2002). Já o CPFVL esquerdo (F7) foi implicado em processos de controle cognitivo que orientam o acesso a informações relevantes de memória semântica, uma função habilitada por conexões diretas dessa área para as regiões temporais inferior e lateral (BADRE; WAGNER, 2007; CROXSON *et al.*, 2005; PETRIDES; PANDYA, 2002). Evidências de imagem funcional indicam

que o CPFVL esquerdo é mais ativo durante as condições que exigem acesso direcionado ao objetivo (BADRE; WAGNER, 2007; GABRIELI; POLDRACK; DESMOND, 1998; POLDRACK et al., 1999), e até mesmo planejando gestos guiados semanticamente (ou seja, movimentos de uso de ferramenta) vs. gestos de controle (BADRE; WAGNER, 2007; JOHNSON-FREY; NEWMAN-NORLUND; GRAFTON, 2005).

O ambiente ao nosso redor é dinâmico e, por conta disso, o nosso cérebro deve simultaneamente compensar eventos sensoriais aferentes (direcionados externamente) e reaferentes (direcionados internamente), sendo que a região parietal desempenha um papel importante na atualização dos objetivos de alcance em resposta a mudanças inesperadas na localização do objeto (BALTARETU et al., 2020; PISELLA et al., 2000). Foi demonstrado que a atividade neural no CPP aumenta antes do aparecimento do estímulo visual, o que corrobora com nossos achados de um maior recrutamento dessa área com base na dinâmica da tarefa realizada (LO, VAN DONKELAAR & CHOU, 2019). Ademais, Kravitz e colaboradores (2011) sugeriram que o CPP contribui para a seleção de sinais visuoespaciais relevantes para movimentos direcionados a objetivos e que há especializações hemisféricas para essas contribuições. Especificamente, o CPP direito (P4) é considerada como região-chave no controle da atenção visuoespacial, além de carregar e processar informações visuoespaciais dos campos visuais esquerdo e direito (LO, VAN DONKELAAR & CHOU, 2019; HEILMAN & VAN DEN ABELL, 1980), direcionando os sinais de atenção espacial para ambos os lados do espaço (LO, VAN DONKELAAR & CHOU, 2019; SZCZEPANSKI et al., 2010), ou seja, é ativado quando a atenção é desviada de um local para outro para detectar um alvo durante uma busca visual, o que justifica sua significância nos achados deste estudo (LEAL, 2020; PETERSEN & POSNER, 2012). Outrossim, já foi relacionado uma maior ativação do CPP direito em controladores de tráfego aéreo em sua prática operacional. Por sua vez, o CPP esquerdo (P3) contribui para o campo visual mais específico e não transporta sinais de atenção espacial, ou seja, há um recrutamento dessa área quando a atenção é alocada nas características particulares do objeto (LEAL, 2020).

A tarefa neste estudo se caracterizou por um período sem descanso onde os voluntários foram orientados a clicar na tecla “*enter*” na exata posição em que haviam visualizado o estímulo anteriormente ao longo de 10 trilhas, conforme descrito na metodologia. Tais características revelam a necessidade de uma atenção sustentada

para a realização da tarefa (BUSCHMAN e KASTNER, 2015) refletindo assim em uma atividade aumentada de teta que medeia uma conectividade funcional entre o CPF e o CPP (CAVANAGH e FRANK, 2014; SELLERS et al., 2016), corroborando com os achados. Essa banda também está relacionada com uma reorganização central que faz uso de diferentes processos de aprendizagem e memória, tomada de decisões, plasticidade sináptica (JACOBS et al., 2006; GOLD e SHADLEN, 2007; CAVANAGH e FRANK, 2014).

Alavash e colaboradores (2015) observaram que o agrupamento local nas regiões pré-frontal, parietal inferior e temporal mostraram diferentes correlações com a MT numérica e o desempenho visuoespacial. Outros estudos demonstraram que funcionalidades e conectividades efetivas do CPF foram correlacionadas com a capacidade de MT e precisão (KELLER et al., 2015, FANG et al., 2016), e a conectividade funcional na rede frontoparietal, foram correlacionados com desempenho de MT na tarefa *n-back*, que consiste na apresentação de uma sequência de letras em uma tela onde o participante precisaria dizer se a letra atual era a mesma mostrada duas tentativas atrás (LIU et al., 2017). Uma correlação significativamente positiva entre a conectividade dentro da rede frontoparietal e o desempenho e recrutamento de MT é consistente com os resultados de estudos anteriores, além de corroborar com o que foi observado neste trabalho, podendo indicar que o melhor desempenho da MT está associado ao aumento da conectividade (LONG et al., 2017). Portanto, pode-se inferir que a rede frontoparietal pode ser um fenótipo intermediário útil que liga o sistema de 5-HT com a MT. Nesse caso, levando em consideração a interação demonstrada nos resultados, relacionando alterações genéticas em genes que codificam receptores serotoninérgicos com um maior recrutamento da rede frontoparietal, poderíamos esperar detectar diferenças estruturais e funcionais do corticais antes que pudéssemos detectar o comportamento fenótipo.

7. CONCLUSÃO

O sistema serotoninérgico tem relevância na regulação de processos cognitivos e os genes *HTR1A* e *HTR2A*, impactam em funções executivas refletidas na funcionalidade cognitiva. Portanto, conclui-se que, os achados deste estudo nos permitem constatar que os polimorfismos estudados parecem não interferir diretamente na análise comportamental, sugerindo que não estejam relacionados com tarefas rápidas, mas de natureza na qual a memorização de múltiplos itens. Já em uma perspectiva neurofisiológica, os alelos *HTR1A* -1019G, *HTR2A* 102C e *HTR2A* -1438G podem modular a atividade de MT na rede frontoparietal, exigindo uma maior ativação dessa área para realização de exercícios espaciais. Como o EEG é altamente herdável e o seu padrão de oscilações associado com variantes genéticas, a avaliação conjunta desses dois aspectos pode elucidar de que forma padrões de recrutamento neural são associadas com desordens psiquiátricas na qual há déficits de memória espacial. Entender como a MT visuoespacial pode ser modulada geneticamente através do sistema serotoninérgico provém subsídios para entender de que forma esse neurotransmissor afeta processos cognitivos complexos e seu envolvimento em variações atípicas no processo de MT.

REFERÊNCIAS

A, A. S. U. S. et al. Navigation Network. v. 250, n. May, p. 0–3, 1998.

ALAVASH M, DOEBLER P, HOLLING H, THIEL CM, GIESSING C (2015) É a integração funcional do repousoestado cérebro redes um biomarcador inespecífico para o desempenho da memória de trabalho? **Neuroimage**108: 182-193

ALBERT, P. R.; LE FRANÇOIS, B.; VAHID-ANSARI, F. Genetic, epigenetic and posttranscriptional mechanisms for treatment of major depression: The 5-HT1A receptor gene as a paradigm. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 44, n. 3, p. 164–176, 2019.

ALIZADEH, N. et al. Association of HTR1A gene polymorphisms with obsessive–compulsive disorder and its treatment response: the influence of sex and clinical characteristics. **International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 3, p. 264–272, 2019.

ANDO, J.; ONO, Y.; WRIGHT, M.J. Genetic structure of spatial and verbal working memory, **Behav. Genet.** v. 31, n. 6, p. 615–624, 2001.

ANDRADE, V. M.; SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia hoje**. São Paulo, SP: Artes Médicas, 2004.

ANGHINAH, R; BASILE, LI; SCHMIDT, MT; SAMESHIMA, K; GATTAZ, WF. Artefatos biológicos no EEG quantitativo. **Arq Neuropsiquiatr**, 64 (2-A), 264-268, 2006.

ANGHINAH, R. et al. Eletrencefalograma quantitativo e topográfico (mapeamento cerebral): estudo do padrão normal para uma população adulta. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 59–63, 1998.

AZNAR, S.; HERVIG, M. E. S. The 5-HT2A serotonin receptor in executive function: Implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 63–82, 2016.

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

BADDELEY, A. D. Working Memory. **London: Oxford University Press**, p.304, 1986.

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

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

BADDELEY, A. Working memory: Theories, models, and controversies. **Annual Review of Psychology**, v. 63, p. 1–29, 2012.

BADRE, D.; WAGNER, A. D. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. **Neuropsychologia**, v. 45, n. 13, p. 2883–2901, 2007.

BALTARETU, B. R. et al. Parietal cortex integrates saccade and object orientation signals to update grasp plans. **Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 23, 2020.

BARNES JJ, DEAN AJ, NANDAM LS, O'CONNELL RG, BELLGROVE MA (2011). The molecular genética da função executiva: papel dos genes do sistema monoamina. **Biol Psychiatry** 69: e127-e143

BARNES, J. J. et al. Training working memory in childhood enhances coupling between frontoparietal control network and task-related regions. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 34, p. 9001–9011, 2016.

BEATO, R. et al. Working memory in Parkinson's disease patients: Clinical features and response to levodopa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2 A, p. 147–151, 2008.

BENCHENANE, K. et al. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning. **Neuron**, v. 66, n. 6, p. 921–936, jun. 2010.

BITTNER, R. A. et al. The when and where of working memory dysfunction in early-onset schizophrenia - A functional magnetic resonance imaging study. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 9, p. 2494–2506, 2015.

BARTHOLOMEW, A.J.; MECK, W.H.; CIRULLI, E.T. Analysis of Genetic and NonGenetic Factors Influencing Timing and Time Perception. **PLoS One**. v.10, n.12, 2015

BASTOS, VH; CUNHA, M; VEIGA, H; MCDOWELL, K; POMPEU, F; CAGY, M; PIEDADE, R; RIBEIRO P. Análise da distribuição de potência cortical em função do aprendizado da datilografia. **Rev. Bras Med Esporte**, 10, 500-504, 2004.

BENKO A, LAZARY J, MOLNAR E, GONDA X, TOTHFALUSI L., PAP D, BAGDY G. (2010) Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(2): 592–599.

BISSONETTE GB, POWELL EM, ROESCH MR (2013) Estruturas neurais subjacentes ao deslocamento do conjunto: Papéis do córtex pré-frontal medial e córtex cingulado anterior. **Pesquisa Comportamental do Cérebro** 250: 91-101

BLOKLAND, Gabriëlla AM et al. Heritability of working memory brain activation. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 30, p. 10882-10890, 2011.

BOCCHIO, M.; MCHUGH, S.B.; BANNERMAN, D.M.; SHARP, T., CAPOGNA, M. Serotonin, Amygdala and Fear: Assembling the Puzzle. **Front Neural Circuits**. v.5, p.10:24, 2016

BOSANERA, S. J.; CHU, H.; BRENNAN, T. J.; TECOTT, L. H. A Null Mutation of the Serotonin 6 Receptor Alters Acute Responses to Ethanol. **Neuropsychopharmacology**. v. 31, p. 1801 – 1813, 2006.

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

BREHMER, Y.; LI, S., C.; MÜLLER, V.; OETZEN, T.; LINDERBERGER, U.; Memoryplasticity across the lifespan: uncovering children's latent potential, **Dev. Psychol.** 43, 465–478, 2007.

BROOKS, V. Controlled Variables. Em: The Neural Basis of Motor Control. (pp. 129-147). New York: **Oxford University Press**, 1986a.

BUSCHMAN TJ, KASTNER S. From Behavior to Neural Dynamics: An Integrated Theory of Attention. **Neuron**. 88:127–44, 2015

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

CARVALHO, MR; VELASQUES, BB; CAGY, M; MARQUES, JB; TEIXEIRA, S; NARDI, AE; PIEDADE, R; RIBEIRO, P. Electroencephalographic findings in panic disorder. Trends psychiatry psychother, **Trends Psychiatry Psychother**,35, 238-51, 2013.

CAVANAGH, JF; FRANK, MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. **Trends Cogn Sci**. 18(8): 414–421, 2014.

CHEN, K.; YANG, W.; GRIMSBY, J.; SHIH, J. C. The human 5-HT₂ receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. Brain. **Molecular Brain Research**. p. 20 – 26, 1992.

CHRISTOPHEL, T. B. et al. The Distributed Nature of Working Memory. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 21, n. 2, p. 111–124, 2017.

CIARAMELLI, E. et al. Mental Space Travel: Damage to Posterior Parietal Cortex Prevents Egocentric Navigation and Reexperiencing of Remote Spatial Memories. **Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition**, v. 36, n. 3, p. 619–634, 2010.

CORBETTA, M.; PATEL, G.; SHULMAN, G. L. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. **Neuron**, v. 58, n. 3, p. 306–324, maio 2008.

CORBETTA, M.; SHULMAN, G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 3, n. 3, p. 201–215, mar. 2002.

CORNOLDI, Cesare; VECCHI, Tomaso. **Visuo-spatial working memory and individual differences**. Psychology Press, 2004.

COURTNEY, K.E.; POLICH, J. Binge drinking effects on EEG in young adult humans. **Int J Environ Res Public Health**. v.7, n5, p.2325-36, 2010.

CROWELL, M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. **British Journal of Pharmacology**. v. 141, p. 1285 – 1293, 2004.

CROXSON, P. L. et al. Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 39, p. 8854–8866, 2005.

CURTIS, C.E. Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. **Neuroscience**, 139(1): 173–180, 2006.

DAMBACHER F, SACK AT, LOBBESTAEL J, ARNTZ A, BRUGMANN S, SCHUHMANN T (2014) The Papel do córtex pré-frontal e medial direito na inibição da resposta: interferindo na ação Restrição e cancelamento de ação usando estimulação cerebral magnética transcraniana. **Diário of Cognitive Neuroscience** 26: 1775-1784

DARLING, S. et al. Neuropsychological evidence for separating components of visuo-spatial working memory. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 2, p. 176–180, 2006.

DAVID WILSON. Associação de haplótipos de genes do Sistema Serotonérgico e impulsividade. Tese de Doutorado. 2008.

DAVIS, M. H. & JOHNSRUDE, I. S. Hierarchical processing in spoken language comprehension. **Journal of Neuroscience**, 23(8), 3423–3431, 2003.

DAVIS, M. H., MEUNIER, F., & MARSLEN-WILSON, W. D. Neural responses. DE PISAPIA, NICOLA; SLOMSKI, JESSICA A.; BRAVER, TODD S. Especializações funcionais no córtex pré-frontal lateral associadas à integração e segregação de informações na memória de trabalho. **Córtex Cerebral**, v. 17, n. 5, p. 993-1006, 2006.

DEAKIN, J.F.; EXLEY, K.A. Personality and male-female influences on the EEG alpha rhythm. **Biol Psychol**. v.8, n.4, p.285-90, 1979.

DE FARIA, S. D. et al. Standardization of techniques used in facial nerve section and facial movement evaluation in rats. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 3, p. 341–347, 2006.

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

DELLA SALA, S. et al. Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 5, p. 833–840, 2012.

DÉTÁRI, L.; SZENTGYÖRGYI, V; HAJNIK, T.; SZÉNÁSI, G.; GACSÁLYI, I.; KUKORELLI, T. Differential EEG effects of the anxiolytic drugs, deramciclone (EGIS3886), ritanserin and chlordiazepoxide in rats. **Psychopharmacology** (Berl). v.142, n.3, p.318-26, 1999.

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

DEVLIN, J. T.; MATTHEWS, P. M. & RUSHWORTH, M. F. Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: A combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 15(1), 71–84, 2003.

DIK, M.G. *et al.* Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. **Diabetes Care**, 30(10): 2655-2660, 2007.

DINESH, N., *et al.* Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences: a functional MRI study. **Cognitive Brain Res.**, 15, 250-260, 2003.

DING WN, SUN JH, SUN YW, CHEN X, ZHOU Y, ZHUANG ZG, LI L, ZHANG Y, XU JR, DU YS(2014) Traço de impulsividade e função de inibição do impulso pré-frontal prejudicada em adolescentes com o vício em jogos na Internet revelado por um estudo Go / No-Go fMRI. **Comportamental e CérebroFunções** 10:20

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

DRIESEN, N. R. et al. Impairment of Working Memory Maintenance and Response in Schizophrenia: Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 12, p. 1026–1034, 2008.

DUFF, K.; MOLD, J. W.; ROBERTS, M. M. Walking speed and global cognition: Results from the OKLAHOMA study. **Aging, Neuropsychology, and Cognition**, v. 15, n. 1, p. 31–39, 2008.

EBERSOLE, J. S.; PEDLEY, T. A. Current Practice of Clinical Electroencephalography. 3. ed. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

EKMAN, M. et al. Different roles of direct and indirect frontoparietal pathways for individual working memory capacity. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 10, p. 2894–2903, 2016.

ENGE, S. et al. Variation in key genes of serotonin and norepinephrine function predicts gamma-band activity during goal-directed attention. **Cerebral Cortex**, v. 24, n. 5, p. 1195–1205, 2014.

ERIKSSON, J. et al. Neurocognitive Architecture of Working Memory. **Neuron**, v. 88, n. 1, p. 33–46, 2015.

ERIXON-LINDROTH, N., *et al.* The role of striatal dopamine transporter in cognitive aging, **Psychiatry Res.** 138. 1–12, 2005.

EVORA PRB, NOBRE F. O Papel das G proteínas na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arq. BrasCardiol.**1999; 72:209-19

FAIRCHOUGH, S.H.; VENABLES, L. & TATTERSALL, A. The influence of task demand and learning on the psychophysiological response. **Intl. J. Psychophysiol.**, 56, 171-184, 2005.

FANG X, ZHANG Y, ZHOU Y, CHENG L, LI J, WANG Y, FRISTON KJ, JIANG T (2016) Acoplamento em estado de repouso entre regiões centrais dentro do Executivo Central e Redes de Saliência Contribuem para Desempenho da memória de trabalho. **Front Behav Neurosci** 10:27

FARGIN A, RAYMOND JR, REGAN JW, COTECCHIA S, LEFKOWITZ RJ, CARON, MG. (1989) Effector Coupling Mechanisms of the Cloned 5-HT_{1A} Receptor. **The journal of biological chemistry.** 264(25): 14848–14852.

FAUGERAS, O., *et al.* Variational, geometric and statistical methods for modeling brain anatomy and function. **Neuroimage**, 17, 1-10, 2004.

FENG, J.; PRATT, J.; SPENCE, I. Attention and visuospatial working memory share the same processing resources. **Frontiers in Psychology**, v. 3, n. APR, p. 1–11, 2012.

FINKE, K. *et al.* Combined processing of what and where information within the visuospatial scratchpad. **European Journal of Cognitive Psychology**, v. 17, n. 1, p. 1–22, 2005.

FINLEY, A., *et al.* **Diffusion weighted imaging assessment of insular vulnerability in acute middle cerebral artery Infarctions**, 2003.

FIOCCO, Alexandra J. *et al.* Polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene: association with stress-related indices in healthy middle-aged adults. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 1, p. 3, 2007.

FITCH, A. *et al.* Off to a good start: The early development of the neural substrates underlying visual working memory. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 10, n. AUG, 2016.

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

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

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

FRIEHS, M. A. et al. Perturbation of the right prefrontal cortex disrupts interference control. **NeuroImage**, v. 222, n. August, p. 117279, 2020.

FUSSER, F. et al. Common capacity-limited neural mechanisms of selective attention and spatial working memory encoding. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 5, p. 827–838, 2011.

FUSTER, J. M. Prefrontal neurons in networks of executive memory. **Brain Research Bulletin**, 52(5), 331–336, 2000.

GABRIELI, J. D.; POLDRACK, R. A. & DESMOND, J. E. The role of left prefrontal cortex in language and memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, 95(3), 906–913, 1998.

GANONG, W.F. "Higher Functions of the Nervous System": Conditioned Reflexes, Learning, Related Phenomena. Em: **Review of Medical Book of Physiology**, v. 21, p. 259-269, 2001.

GATHERCOLE, S.E.; PICKERING, S.J. Assessment of Working Memory in Six- and Seven-Year-Old Children. **J Educ Psychol**. 92: 377, 2000.

GEVINS, A.S. et al. EEG Patterns during 'cognitive' tasks. I. Methodology and analysis of complex behaviors. **Electroencephalography Clin. Neurophysiology**, 46, 693-703, 1979b.

GEVINS, A.S., et al. EEG Patterns during 'cognitive' tasks. II. Analysis of controlled tasks. **Electroencephalography Clinic Neurophysiology**, 46, 704-710, 1979a.

GIROS, B., et al. Cloning, pharmacological characterization, and chromosomal assignment of the human dopamine transporter. **Mol pharmacol** 42: 383-390, 1992.

GLANZER, M. & CUNITZ, A.R. Two storage mechanisms in free recall. **Journal of verbal learning and verbal behaviour**, 5: 351-360, 1966.

GOLAN, D. E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOLD JI, SHADLEN MN. The neural basis of decision making. **Annu Rev Neurosci**,30:535–74. 2007

GOLD, B. T. & BUCKNER, R. L. Common prefrontal regions coactivate with GOLDBERG, E. The new executive brain: Frontal lobes in a complex world. **Oxford, UK: Oxford University Press**, 2009.

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

GOLDMAN-RAKIC, P. S. **Cellular basis of working memory**Neuron, 1995.

GONZÁLEZ-TAPIA, M.I.; OBSUTH, I.: "Bad genes" & criminal responsibility. **Journal of Law and Psychiatry**, 2015.

GREEN, A. E. *et al.* Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. **Brain research**, v. 1096, n. 1, p. 125-137, 2006.

GREEN, A.E. *et al.* Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. **Nat Rev Neurosci**. 9(9):710-20, 2008.

GREENWOOD, P.M.; PARASURAMAN, R. Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging. **Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews**, 2(4): 278-306, 2003.

GREENWOOD, T.A. *et al.* Heritability and Linkage Analysis of Personality in Bipolar Disorder. **J Affect Disord**. 151(2): 748–755, 2013.

GREGOIRE S, RIVALAN M, LE MOINE C, DELLU-HAGEDORN F (2012) A sinergia do trabalhomemória e controle inibitório: comportamental, farmacológico e neural funcionalevidências. **Neurobiology of Learning and Memory** 97: 202-212

GROSS C, ZHUANG X, STARK K, RAMBOZ S, OOSTING R, KIRBY L, HEN R. (2002). Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. **Nature**. 416(6879): 396–400.

GRUBER AJ, CALHOON GG, SHUSTERMAN I, SCHOENBAUM G, ROESCH MR, O'DONNELL P (2010) Mais é menos: um córtex pré-frontal desinibido prejudica a flexibilidade cognitiva. **The Journal of Neuroscience** 30: 17102-17110

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 11. ed. [s.l.] Elsevier, 2006.

HAIER, R. J. *et al.* Structural brain variation and general intelligence. **Neuroimage**, 2004

HANLEY, J. R.; YOUNG, A. W.; PEARSON, N. A. Impairment of the Visuo-spatial Sketch Pad. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A**, v. 43, n. 1, p. 101–125, 1991.

HANSLMAYR, S; GROSS, J; KLIMESCH, W; SHAPIRO, KL. The role of α oscillations in temporal attention. **Brain Res. Rev.** 67, 331–343, 2011.

HARRIS, M. A.; WOLBERS, T. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. **Neurobiology of Aging**, 2014.

HAUSER, T. U. *et al.* Role of the medial prefrontal cortex in impaired decision making in juvenile attention-deficit/hyperactivity disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1165–1173, 2014.

HEILMAN, Kenneth M.; VAN DEN ABELL, Thomas. Dominância do hemisfério direito para atenção: o mecanismo subjacente às assimetrias hemisféricas de desatenção (negligência). **Neurology**, v. 30, n. 3, pág. 327-327, 1980.

HERNAUS, D. et al. Neuroendocrine stress responses predict catecholamine-dependent working memory-related dorsolateral prefrontal cortex activity. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 114–123, 2018.

HERRMANN, CS; STRÜBER, D; HELFRICH, RF; ENGEL, AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, 103,12–21, 2016.

HUDSON, A. J.; GLAISTER, G. D.; WIEDEN, H. J. **The emergency medical service microbiome***Applied and Environmental Microbiology*, 2018.

HUSTER, RJ; ENRIQUEZ-GEPPERT, S; LAVALLEE, CF; FALKENSTEIN, M; HERRMANN, CS. Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions, *Int. J. Psychophysiol*, 87, 217– 233.,2013.
IKKAI, A.; CURTIS, C. E. Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. **Neuropsychologia**, v.49, n.6, 2011.

INUSO, G; FORESTA, F; MAMMONE, N; MORABITO, FC. Brain Activity Investigation by EEG Processing:Wavelet Analysis, Kurtosis and Renyi's Entropy for Artifact Detection. *IEEE*: 195-200. DOI 10,1109 / ICIA.2007.4295725, 2007.

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

IZQUIERDO, I. & IZQUIERDO, L.A. Neurobiologia da memória. In: KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J. & IZQUIERDO, I. (Eds.) **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 367-377, 2004.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

JACOBS J; HWANG, G; CURRAN, T; KAHANA, MJ. EEG oscillations and recognition memory: theta correlates of memory retrieval and decision making. **Neuroimage**,32:978–98,2006

JANTZEN, K.; STEINBERG, F. & KELSO, J.A.S. Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. **Neuroimage**, 25, 1031-1042, 2005.

JAWORSKA, N.; MCINTOSH, J.; VILLENEUVE, C.; THOMPSON, A.; FISHER, D.; MILIN, R.; KNOTT, V. Effects of nicotine on electroencephalography and affect in adolescent females with major depressive disorder: a pilot study. **J Addict Med**. v.5, n.2, p.123-33, 2011.

JENKINS, T.A.; NGUYEN, J.C.; POLGLAZE, K.E.; BERTRAND, P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. **Nutrients**. v.8, n.1, 2016.

JENSEN O, MAZAHERI A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. **Front Hum Neurosci.** 4:186, 2010

JESSEL, L.T. Ciência Neural Cognitiva. Em: Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. e Jessel, L.T.M. (Org.) **Fundamentos da Neurociência e do Comportamento.** (p. 257-292, 1997a). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

JESSEL, L.T. Percepção. Em: Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. e Jessel, L.T.M. (Org.). **Fundamentos da Neurociência e do Comportamento.** (p. 297-387, 1997b). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

JIANG, Y.; OLSON, I. R.; CHUN, M. M. Organization of Visual Short-Term Memory. **Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition**, v. 26, n. 3, p. 683–702, 2000.

JIANG, Y., OLSON, I. R., & CHUN, M. M. Organization of visual short-term memory. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition**, 2000

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

JOHNSON-FREY, S. H.; NEWMAN-NORLUND, R.; GRAFTON, S. T. A distributed left hemisphere network active during planning of everyday tool use skills. **Cerebral Cortex**, v. 15, n. 6, p. 681–695, 2005.

KAMINSKI, M.; BRZEZICKA, A.; KAMINSKI, J.; BLINOWSKA, K. J. Information Transfer During Auditory Working Memory Task. **Springer International Publishing Switzerland**, 2016.

KANDEL E. R.; SCHWARTZ J. H.; JESSELL T. M. Principles of Neural Science. 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

KANDEL, E.R. *et al.* Linguagem, Aprendizagem e Memória. Em: Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. e Jessel, L.T.M. (Org.) **Fundamentos da Neurociência e do Comportamento.** (p.501-554, 1997b). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

KANDEL, E.R. *et al.* Uma Visão Global. Em: Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. e Jessel L.T.M. (Org.) **Fundamentos da Neurociência e do Comportamento.** (p. 5-34, 1997a). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

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

KAUTZKY, A. *et al.* The influence of the rs6295 gene polymorphism on serotonin-1A receptor distribution investigated with PET in patients with major depression applying machine learning. **Translational psychiatry**, v. 7, n. 6, p. e1150, 2017.

KAYE, J. *et al.* One walk a year to 1000 within a year: Continuous in-home unobtrusive gait assessment of older adults. **Gait and Posture**, v. 35, n. 2, p. 197–202, 2012.

Keller JB, Hedden T, Thompson TW, Anteraper SA, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S (2015). Anticorrelações em estado de repouso entre o córtex pré-frontal medial e lateral: associação com memória de trabalho, envelhecimento e diferenças individuais. **Cortex** 64: 271-280

KENDIG DM1, GRIDER JR1. Serotonin and colonic motility. **Neurogastroenterol Motil.** v.27, n.7, p.899-905, 2015

KESNER, R. P.; CHURCHWELL, J. C. An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 96, n. 3, p. 417–431, 2011.

KIESE-HIMMEL, C. Working Memory - An Overview. **Sprache Stimme Gehör**, v. 44, n. 2, p. 107–115, 2020.

KIM, J.; DELCASSO, S.; LEE, I. Neural correlates of object-in-place learning in hippocampus and prefrontal cortex. **The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience**. 31(47): 16991–17006, 2011.

KLEM, GH; LUËDERS, HO; JASPER, HH; ELGER, C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology: Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 52, 3-6, 1999.

KLIMESCH, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. **Brain research reviews**. v. 29, n. 2, pag. 169-195, 1999.

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

KOBILKA BK, FRIELLE T, COLLINS S, YANG-FENG T, KOBILKA TS, FRANCKE U, CARON MG. (1987) An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. **Nature**. 329(6134): 75–79.

KOENIGS, M. *et al.* Areas of left perisylvian cortex mediate auditory-verbal short-term memory. **Neuropsychologia**, vol. 49, n. 13, pag. 3612–3619, 2011.

KOENIGS, M.; ACHESON, D. J; BARBEY, A. K.; SOLOMON, J.; POSTLE, B. R.; GRAFMAN, J. Areas of left perisylvian cortex mediate auditory-verbal short-term memory. **Neuropsychologia**, 2011

KRAVITZ, DWIGHT J. *et al.* A new neural framework for visuospatial processing. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 217-230, 2011.

LAMANTIA, A.S. & KATZ, L. Modificações de Circuitos Encefálicos como resultado da Experiência. Em: Purves, D.; Augustine, G.J.; Fitzpatrick, D.; Katz, L.C.; LaMantia, A.S.; McNamara, J.O. e Williams, S.M. (Org.) **Neurociências**. (p. 520-534, 2005a). 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed.

LAMANTIA, A.S. & KATZ, L. Plasticidade de Sinápses. Em: Purves, D.; Augustine, G. J.; Fitzpatrick, D.; Katz, L.C.; LaMantia, A.S.; McNamara, J.O. e Williams, S.M. (Org.) **Neurociências**. (p. 535-562, 2005b). 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed.

LAMP, G. et al. Mapping of the underlying neural mechanisms of maintenance and manipulation in visuo-spatial working memory using an n-back mental rotation task: A functional magnetic resonance imaging study. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 10, n. MAY, p. 1–10, 2016.

LANE, Hsien-Yuan et al. Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**, v. 33, n. 1, p. 47, 2008.

LANGSTON, J. W. O complexo de Parkinson: o parkinsonismo é apenas a ponta do iceberg. **Annals of Neurology: Jornal Oficial da Associação Neurológica Americana e da Child Neurology Society**, v. 59, n. 4, p. 591-596, 2006.

LEAL, Luciana da Costa. **Atenção visuoespacial em controladores de tráfego aéreo: efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua no córtex parietal direito associada ao treino cognitivo**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

LEH SE, PETRIDES M, STRAFELLA AP (2009) The Neural Circuitry of Executive Functions in Sujeitos saudáveis e doença de Parkinson. **Neuropsychopharmacology** 35: 70-85

LEMONDE S, TURECKI G, BAKISH D, DU L, HRDINA PD, BOWN CD, ALBERT PR. (2003) Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. **The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience**. 23(25): 8788–8799.

LENT, R. **As Bases Neurais da Memória e Aprendizagem**. Em: *Cem Bilhões de Neurônios*. (pp. 587-618, 2001c). São Paulo: Atheneu.

LENT, R. **As Bases Neurais da Percepção e Atenção**. Em: *Cem Bilhões de Neurônios*. (pp. 555-586, 2001b). São Paulo: Atheneu.

LENT, R. **Os Neurônios se transformam. Bases Biológicas da Neuroplasticidade**. Em: *Cem Bilhões de Neurônios*. (p. 133-163, 2001a). São Paulo: Atheneu.

LEVY, B.J.; WAGNER, A.D. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1224: 40–62, 2011.

LIBOVNER, Y. et al. Repeated exposure to multiple concurrent stresses induce circuit specific loss of inputs to the posterior parietal cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 9, p. 1849–1861, 2020.

LIU H, YU H, LI Y, QIN W, XU L, YU C, LIANG M (2017) Um funcional intrínseco com eficiência energética organização da memória de trabalho humana: um estudo de conectividade funcional em estado de repouso. **Comportamento Brain Res** 316: 66-73

LO, ON-YEE; VAN DONKELAAR, Paul; CHOU, Li - Shan. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o córtex parietal posterior direito na função de atenção em adultos jovens saudáveis. **European Journal of Neuroscience** , v. 49, n. 12, pág. 1623-1631, 2019.

LOGIE, R. H. Visuo-spatial processing in working memory. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v.38, n.2, p.229-47, 1986.

LOGUE SF, GOULD TJ (2014) A base neural e genética da função executiva: Atenção, flexibilidade cognitiva e inibição de resposta. **Farmacologia Bioquímica e Comportamento** 123: 45-54

LOVINGER, D. M.; ROBERTO, M. Synaptic Effects Induced by Alcohol. **Current Top Behaviour Neuroscience**. v. 13, p. 31 – 86. 2013.

LUBER, B. *et al.* Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. **Brain Res**. vol. 1128, pag.120–129, 2007.

LUFT, C. & ANDRADE, A. A pesquisa com EEG aplicada á área de aprendizagem Motora. **Rev. Port. Ciências Desp.**, 6, 106-115, 2007.

MACKAY, W.A. **Synchronized neuronal oscillations and their role in motor processes**. **TINS**, 1, 176-183, 1997.

MARCHETTI, G. Attention and working memory: two basic mechanisms for constructing temporal experiences. **Frontiers in Psychology**. v. 5, pag. 880, 2014.

MARTIN, K. L. *et al.* Cognitive function, gait, and gait variability in older people: A population-based study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 68, n. 6, p. 726–732, 2013.

MATTAY, V. S., *et al.* Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease, **Ann. Neurol.** 51, 156–164, 2002.

MATTAY. V.S.; GOLDBERG, T.E. Imaging genetic influences in human brain function, **Curr. Opin. Neurobiol.** 14, 239–247, 2004.

MELTON, A. W. Implications of short-term memory for a general theory of memory. **Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior** 2(1): 1-21, 1963.

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

MENESES, A. Serotonin, neural markers, and memory. **Front Pharmacol.** v.21, 2015

MILLER EK, COHEN JD (2001) Uma teoria integrativa da função do córtex pré-frontal. **Annu RevNeurosci** 24: 167-202

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

MILNER, B.; PETRIDES, M. **Trends Neuroscience** 7, 403-407, 1984.

MOK, R. M. et al. Neural markers of category-based selective working memory in aging. **NeuroImage**, v. 194, n. January, p. 163–173, 2019.

MONGEAU R, BLIER P, DE MONTIGNY C. (1997) The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. **Brain Research. Brain Research Reviews.** 23(3): 145–195.

MONTEIRO, L.H. **Sistemas Dinâmicos.** São Paulo: Editora Livraria da Física, 2002.

MOREIN-ZAMIR S, DODDS C, VAN HARTEVELT TJ, SCHWARZKOPF W, SAHAKIAN B, MÜLLER U, ROBBINS T (2014a) A hipoativação no córtex frontal inferior direito está especificamente associada com inibição da resposta motora em adultos com TDAH. **Hum Brain Mapp** 35: 5141-5152

MORGAN, H.M., *et al.* Frontal and parietal theta burst TMS impairs working memory for visual-spatial conjunctions. **Brain Stimulation**, vol. 6, n. 2, pag.122-129, 2013.

MORRONE, M.C.; ROSS, J.; BURR, D. Saccadic eye movements cause compression of time as well as space. **Nat. Neurosci.** v. 8, pag. 950–954, 2005.

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

MOSCOVITCH, M. **J Cogn Neurosci** 4, 257-267, 1992a.

MYERS, R. L.; AIREY, D. C.; HAL MANIER, D.; SHELTON, R. C.; SANDERS BUSH, E. Polymorphisms in the Regulatory Region of the Human Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Gene (HTR2A) Influence Gene Expression. **Biology Psychiatry.** v. 61, n. 2, p. 167 – 173, 2007.

NAIDICH, T.P.; FIRESTONE, M.I.; BLUM, J.T.; ABRAMS, K.J. Zonal frequency analysis of the gyral and sulcal extent of cerebral infarcts. Part III: Middle cerebral artery and watershed infarcts. **Neuroradiology.** 45(11): 785–792, 2003.

NICHOLS, D. E.; NICHOLS, C. D. Serotonin Receptors. **Chemical Journal.** v. 108, p. 1614 – 1641, 2008.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US). COMMITTEE ON SUPPORT FOR THINKING SPATIALLY et al. **Learning to think spatially: GIS as a support system in the K-12 curriculum**. National Academy Press, 2006.

NILSSON, L.G.; NYBERG, L. & BÄCKMAN, L. Genetic variation in memory functioning. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 26(7): 841-848, 2002.

NOPPENY, U.; PHILLIPS, J., & PRICE, C. The neural areas that control the

NUNES, M.V.; CALDAS, A.C. **Memória de Trabalho: uma breve revisão**. Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Católica Portuguesa, 2009.

NUNN, J. A.; POLKEY, C. E.; MORRIS, R. G. Selective spatial memory impairment after right unilateral temporal lobectomy. **Neuropsychologia**, v. 36, n. 9, p. 837–848, 1998.

OBERAUER, K. The focus of attention in working memory - from metaphors to mechanisms. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 7, 2013

OH, C.M.; PARQUE, S.; KIM, H. Serotonin as a New Therapeutic Target for Diabetes Mellitus and Obesity. **Diabetes Metab J**. v.40, n.2, p.89-98, 2016.

OLSON, I. R.; MARSHUETZ, C. Remembering “what” brings along “where” in visual

OTT, A., *et al.* Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. **Neurology**, 62(6): 920-924, 2004.

OLIVA, ELOISA NERI DE OLIVEIRA. **O desenvolvimento do pensamento espacial e a cognição incorporada: novas perspectivas para o ensino de ciências e matemática**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2018.

OTTEN, L. J., & RUGG, M. D. Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. **Cerebral Cortex**, 11(12), 1150–1160, 2001.

PARKS, E.L.; MADDEN, D.J. Brain Connectivity and Visual Attention. **Brain Connectivity**, vol. 3, n.4, pag. 317–338, 2013.

PARNETTI, L., *et al.* 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and 99mTc-HMPAO-SEPECT in normal aging, Age-Associated Memory Impairment, and probable Alzheimer’s disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, 44(2): 133-138, 1996.

PARRA, M. A. et al. Short-term memory binding deficits in Alzheimers disease. **Brain**, v. 132, n. 4, p. 1057–1066, 2009.

PARSONS, M. J.; D’SOUZA, U. M.; ARRANZ, M.; KERWIN, R. W.; MAKOFF, A. J. The –1438A/G Polymorphism in the 5-Hydroxytryptamine Type 2A Receptor Gene Affects Promoter Activity. **Biology Psychiatry**. v. 56, p. 406 – 410, 2004.

PAULA, A. et al. A integração incidental da informação visual e espacial na memória de trabalho. **Psicologia: teoria e prática**, v. 14, n. 1, p. 113–125, 2012.

PAUS, T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. **Nat Rev Neurosci.** 2: 417–424, 2001.

PENNICK, M. R.; KANA, R.K. Specialization and integration of brain responses to object recognition and location detection. **Brain and Behavior**, vol. 2, n.1, p. 6-14, 2012.

PEROUTKA, S. J. Serotonin Receptor Variants in Disease: New Therapeutics Opportunities. **Spectra Biomedical.** 2000.

PESTANA, MAYARA BORKOWSKE. **Memória de trabalho visuoespacial e posicionamento do pé no início do andar de pacientes com doença de Parkinson.** Rio Claro, 2018 102 f. : il., figs., gráfs., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro

PETERSEN, S. E., *et al.* Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of singleword processing. **Nature**, 331(6157), 585–589, 1988.

PETERSEN, STEVEN E.; POSNER, MICHAEL I. The attention system of the human brain: 20 years after. **Annual review of neuroscience**, v. 35, p. 73-89, 2012.

PETRIDES, M. Frontal lobes and memory. In: Boller F and Grafman J, eds. **Handbook of neuropsychology.** Amsterdam: Elsevier, 75-90, 1989.

PETRIDES, M., & PANDYA, D. N. Association pathways of the pré-frontal cortex and functional observations. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 31–50, 2002a). NewYork: **Oxford University Press.**

PETRIDES, M., & PANDYA, D. N. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. **European Journal of Neuroscience**, 16(2), 291-310, 2002b.

PETRIDES, M.; PANDYA, D. N. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey - Petrides - 2002 - European Journal of Neuroscience - Wiley Online Library. **European Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 1940, 2002.

PEZZE, M. et al. Too little and too much: Hypoactivation and disinhibition of medial prefrontal cortex cause attentional deficits. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 23, p. 7931–7946, 2014.

PFURTSCHELLER, G.; NEUPER, C. & KALCHER, J. 40-Hz Oscillations during behavior in man. **Neurosci. Letter**, 164, 179-182, 1993.

PHILLIPES, G. R., *et al.* The presynaptic particle web: ultra structure, composition, dissolution, and reconstitution. **Neuron**, v. 32, n. 1, p. 63-77, 2001.

PINTO, Y., *et al.* Bottom-up and top-down attention are independent. **Journal of Vision**, vol.13, n. 3, pag. 16-16, 2013.

PISELLA, L. *et al.* An “automatic pilot” for the hand in human posterior parietal cortex: Toward reinterpreting optic ataxia. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 7, p. 729–736, 2000.

PISELLA, L. Visual perception is dependent on visuospatial working memory and thus on the posterior parietal cortex. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 60, n. 3, p. 141–147, 2017.

POLDRACK, R. A., *et al.* Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. **Neuroimage**, 10(1), 15–35, 1999.

POLESSKAYA O.O.; SOKOLOV, B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. **Journal of Neuroscience Research**, v.67, n.6, p.812–822, 2002.

PORTUGAL, F. H.; COHEN, J. S. A Century of DNA: A History of the Discovery of the Structure and Function of the Genetic Substance. [s.l.] **MIT Press**, 1977. p. 398

POPIVANIV, D.; MINEVA, A. & KREKULE, I. EEG patterns in theta and gamma frequency range and their probable relation to human voluntary movement organization. **Neurosci. Letter**, 267, 5-8, 1999.

PRICE, C. J.; WISE, R. J.; FRACKOWIAK, R. S. Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. **Cerebral Cortex**, 6(1), 62–70, 1996.

PURVES, D. *et al.* **Neurociências**. 2ª Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A.; McNAMARA J. O., WILLIAMS, S. M. **Neuroscience**. 3. Ed. U.S.A. Sunderland (MA), 2004.

QUAEDFLIEG, C.W.; SMULDERS, F.T.; MEYER, T.; PEETERS, F.; MERCKELBACH, H.; SMEETS, T. Soc Cogn Affect Neurosci. ;v.11, n.1, p.33-43, 2016 retrieval and selection of semantics. **Neuropsychologia**, 42(9), 1269–1280, 2004.

RANGEL, M. L. *et al.* Deficiência visual e plasticidade no cérebro humano. **Psicol. teor. prá**, v. 12, n. 1, p. 197–207, 2010.

REBELO, R.; PROF, O. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA : CIÊNCIAS MÉDICAS Análise de polimorfismos nos genes dos receptores de serotonina 5-HT 1A e 5-HT 2A em pacientes deprimidos que tentaram o suicídio PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO . p. 1–74, 2010.

REYNOLDS JR, MCDERMOTT, K.B.; BRAVER, T.S. Uma comparação direta do envolvimento do córtex pré-frontal anterior na recuperação e integração episódica. **Córtex cerebral**. 16 : 519-528, 2006.

RIBEIRO, J. A. *et al.* A EMTr DE BAIXA FREQUÊNCIA (1HZ) SOBRE O CÓRTEX PARIETAL SUPERIOR AFETA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL EM TAREFA DE MEMÓRIA DE TRABALHO ESPACIAL. 2017.

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

RILEY, M. R.; CONSTANTINIDIS, C. Role of prefrontal persistent activity in working memory. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 9, n. JAN2016, p. 1–14, 2016.

ROBBINS TW, ARNSTEN AF (2009). The neuropsychopharmacology of front-executivefunção: modulação monoaminérgica. **Annu Rev Neurosci** 32: 267-287

ROGERS, R.D. The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. **Neuropsychopharmacology**. v.36. n.1, p.11432, 2011.

ROSSINI, P.M.; PAURI, F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas plastic reorganization. **Brain Res. Rev.**, 33, 131-154, 2000.

ROUX, F.; UHLHAAS, P.J. Working memory and neural oscillations: alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information?. **Trends in cognitive sciences**. v. 18, n. 1, pag.16-25, 2014.

RUSCHEMEYER, S. A.; FIEBACH, C. J.; KEMPE, V.; FRIEDERICI, A. D. **Processing lexical semantic and syntactic information in first and second language: fMRI evidence from German and Russian.** *HumanBrain Mapping*, 25(2), 266–286, 2005.

SABIA, S. *et al.* Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function the Whitehall II Study. **American Journal of Epidemiology**, 170(4): 428-437, 2009.

SAND, T.; BJØRK, M.H.; VAALER, A.E. Is EEG a useful test in adult psychiatry? *Tidsskr Nor Laegeforen*. v.133, n.11, p.1200-4, 2013.

SCHIEBER, M.H. & HIBBARD, L.S. How somatotopic is the motor cortex hand area? **Science**, 261, 489-493, 1993.

SCHMIDT, R.A. & LEE, T. Human Information Processing. *Em: Schmidt, R.A. e Lee, T. Motor Control and Learning. A Behavioral Emphasis*. (pp. 41-59, 1999a). Champaign: Human Kinetics.

- SCHMIDT, R.A. & LEE, T. Sensory Contributions to Motor Control. Em: Schmidt, R.A. e Lee, T. Motor Control and Learning. **A Behavioral Emphasis**. (pp.95-129, 1999b). Champaign: Human Kinetics.
- SCHNEEGANS, S.; BAYS, P. M. Neural architecture for feature binding in visual working memory. **Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 14, p. 3913-3925, 2017.
- SCHROETER, M. L. et al. Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia. **Brain**, v. 135, n. 1, p. 201–215, 2012.
- SELLERS, KK; YU, C; ZHOU, ZC; STITT, I; LI, Y; RADTKE-SCHULLER, S; ALAGAPAN, S; FRÖHLICH, F. Oscillatory dynamics in the frontoparietal attention network during sustained attention in the ferret. **Cell Rep**, 16(11): 2864– 2874, 2016
- SHALLICE, T. From neuropsychology to mental structure. Cambridge: **Cambridge University Press**, 1988.
- SHAW, J.C. Intention as a component of alpha-rhythm response to mental activity. **Intl. J. Psychophysiol.**, 24, 7-23, 1996.
- SHELTON, A. L., & MCNAMARA, T. P. Systems of spatial reference in human memory. **Cognitive Psychology**, 2001
- SIEPMANN, M.; KIRCH, W. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology*. v.45, n3, p.161-6, 2002
- SIGURDSSON, T. *et al.* Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. **Nature**. 464(7289): 763–767, 2010.
- SILVANTO, J.; CATTANEO, Z. Transcranial magnetic stimulation reveals the content of visual short-term memory in the visual cortex. **Neuroimage**, v.50, 2010
- SŁAWIŃSKA, U.; MIAZGA, K.; JORDAN, L.M. The role of serotonin in the control of locomotor movements and strategies for restoring locomotion after spinal cord injury. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**. v.74, n.2, p.172-87, 2014.
- SLOBOUNOV, S.; CHIANG, H.; JOHNSTON, J. E RAY, W. Modulates cortical control of individual fingers in experienced musicians: an EEG study. **Clin. Neurophysiol.**, 113, 2013- 2024, 2002.
- SMITH, M. E.; MCEVOY, L. K.; GEVINS, A. Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. **Cognitive Brain Research**, v. 7, n. 3, p. 389-404, 1999.
- SÖRNMO, L.; LAGUNA, P. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications. 1. ed. [s.l.] **Academic Press**, 2005.
- SQUIRE, L. & KANDEL, E. *Memória. Da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed.
- SCOTT, S. K., LEFF, A. P., & WISE, R. J. (2003). Going beyond the information

given: Aneural system supporting semantic interpretation. **Neuroimage**, 19(3), 870–876, 2003.

STAHL SM. (2008) Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press.

STROBEL, A. et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 110, n. 12, p. 1445–1453, dez. 2003.

SURI, D.; TEIXEIRA, C.M.; CAGLIOSTRO, M.K.; MAHADEVIA, D.; ANSORGE, M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors. **Neuropsychopharmacology**. v.40, n.1, p.88-112, 2015.

SZCZEPANSKI, Sara M.; KONEN, Christina S.; KASTNER, Sabine. Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 1, p. 148-160, 2010.

TERUYA, L.C., ORTIZ, K.Z., MINETT, T.S.C. Performance of normal adults on Rey Auditory Learning Test: a pilot study. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, 67: 224-228, 2009.

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

TRANEL, D.; ANDERSON, S. W.; BENTON, A. Development of the concept of “executive function” and its relationship to the frontal lobes. **Handbook of Neuropsychology**. New York: Elsevier, 1994

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

TULVING, E. *et al.* Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 6, p. 2016-2020, 1994.

TURGEON, M.; LUSTIG, C.; MECK, W.H. Cognitive Aging and Time Perception: Roles of Bayesian Optimization and Degeneracy. **Front Aging Neurosci**. v.8, p.102, 2016

TURNER, K. M.; BURGOYNE, R. P.; MORGAN, A. Protein phosphorylation and the regulation of synaptic membrane traffic. **Trends in neurosciences**, v. 22, n. 10, p. 459-464, 1999.

TYLER, L. K., BRIGHT, P., FLETCHER, P., & STAMATAKIS, E. A. Neural processing of nouns and verbs: The role of inflectional morphology. **Neuropsychologia**, 42(4), 512–523, 2004.

UEHARA, E.; LANDEIRA-FERNANDEZA, J. Um panorama sobre o desenvolvimento da memória de trabalho e seus prejuízos no aprendizado escolar. **Ciências e Cognição**. 15: 31-b41, 2010.

UHLHAAS, P. J., *et al.* The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia. ***Schizophrenia Bulletin*** 34(5): 927-943, 2008.

ÜSTÜN, S.; KALE, E.H.; ÇIÇEK, M. Neural Networks for Time Perception and Working Memory. ***Front Hum Neurosci.*** v.24, n.11:83, 2017.

VAN VUGT, B. *et al.* The contribution of AMPA and NMDA receptors to persistent firing in the dorsolateral prefrontal cortex in working memory. ***Journal of Neuroscience***, v. 40, n. 12, p. 2458–2470, 2020.

VANDERHASSELT, M. A.; DE RAEDT, R.; BAEKEN, C. Dorsolateral prefrontal cortex and Stroop performance: Tackling the lateralization. ***Psychonomic Bulletin and Review***, v. 16, n. 3, p. 609–612, 2009.

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

WAGER, T.D.; SMITH, E.E. Neuroimaging studies of working memory: a meta analysis, ***Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*** 3, 255–274, 2003.

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

WANG, M., *et al.* Neuronal basis of age-related working memory decline. ***Nature.*** v. 476, pag. 210–213, 2011.

WARRINGTON, E. K.; WEISKRANTZ, L. ***Neuropsychologia*** 20, 233-249, 1982.

WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos. WMS-III: Escala de memória Wechsler - manual técnico.** 1997. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WESNES, Keith A. *et al.* Differences in memory function between 5-HT1A receptor genotypes in patients with major depressive disorder. ***CNS spectrums***, v. 21, n. 5, p. 379-384, 2016.

WHITLOCK, J. R. Posterior parietal cortex. ***Current Biology***, v. 27, n. 14, p. R691–R695, 2017.

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

WIŁKOŚĆ, Monika *et al.* Influence of dopaminergic and serotonergic genes on working memory in healthy subjects. ***Acta Neurobiol Exp***, v. 70, p. 86-94, 2010.

WOLBERS, T.; HEGARTY, M. What determines our navigational abilities? Trends in working memory. ***Perception And Psychophysics***, v.67, n.2, p.185-94, 2005.

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

YOSHIKAWA, A.; LI, J.; MELTZER, H. Y. A functional HTR1A polymorphism, rs6295, predicts short-term response to lurasidone: confirmation with meta-analysis of other antipsychotic drugs. **Pharmacogenomics Journal**, v. 20, n. 2, p. 260–270, 2020.

YASSUDA M.S. & ABREU V.P.S. Avaliação cognitiva. In: FREITAS, E.V., PY, L., CANÇADO, F.A.X., DOLL, J. & GORZONI, M.L (Orgs.) **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 1252-1266, 2006.

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

ZAKAY, D.; BLOCK, R.A. Prospective and retrospective duration judgments: an executive-control perspective. **Acta Neurobiol.** v. 64, p. 319-328, 2004.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado,

Convidamos você a participar voluntariamente de nossa pesquisa, respondendo os questionários de avaliação psicológica, fazendo atividade de avaliação da percepção do tempo associada ao mapeamento cerebral por eletroencefalografia e disponibilizando uma amostra de material de origem biológica (sangue periférico) para a pesquisa **“Influência genética e do ritmo circadiano sobre a percepção do tempo e comportamento do córtex cerebral”**, realizada na Universidade Federal do Piauí (UFPI). Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Leia atentamente as considerações do trabalho e assinie o final caso se sinta à vontade em participar:

Objetivo: Eu entendo que a pesquisa tem como finalidade avaliar se o desempenho na percepção temporal, atividade eletrofisiológica cerebral, polimorfismos genéticos e ritmo circadiano. Uma amostra de sangue minha será obtida por meio de punção venosa, de forma asséptica e executada por profissionais treinados, para que possa ser extraído DNA para avaliação de polimorfismos associados ao sistema dopaminérgico, serotoninérgico, gabaérgico e de genes associados os ciclos circadianos (Clock Genes). Também executarei atividades de percepção temporal em frente ao computador, enquanto minha atividade elétrica cortical será avaliada por intermédio de uma técnica não invasiva e indolor chamada eletroencefalograma. Também responderei questionários relacionados a escalas de variáveis psicológicas (ansiedade, depressão, memória, nível de atenção e hiperatividade).

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

Detalhamento da técnica: Entendo que a punção venosa é uma técnica que utiliza seringa para obter uma pequena amostra de sangue. Ela é realizada de forma

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

Confidencialidade: Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas e meu nome em nenhum momento será citado. Os materiais concedidos ficarão sob a guarda da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso (UFPI – CMRV), sob cuidados dos responsáveis pela pesquisa, e poderei solicitar a eliminação do material em qualquer segmento da pesquisa.

Riscos: Entendo que a coleta sanguínea pode causar dor, o que será evitado por meio da experiência dos profissionais. A coleta também pode causar incômodo local após o procedimento e raramente pode causar inflamação e infecção, o que será evitado utilizando técnicas de assepsia da região antes da obtenção do sangue. Também entendo que o período de coleta dos dados é estimado em 55 minutos, o que poderá causar incômodo devido ao tempo na posição sentado. Para evitar esses efeitos posso interromper a coleta de dados em qualquer momento que eu apresente dor devido à postura continuada. Poderei me incomodar com as perguntas referentes às variáveis psicológicas, porém estou ciente que os profissionais que as executam estão treinados e manterão a confidencialidade. Caso ocorra qualquer alteração, poderei ser encaminhado pelo pesquisador para acompanhamento médico. Além disso, o pesquisador responsável ao perceber qualquer risco ou dano significativo do participante comunicará imediatamente ao Sistema CEP/CONEP. Porém, em todo momento serão consideradas minhas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual.

Benefícios: Entendo que, apesar de não me beneficiar diretamente, a presente pesquisa trará conhecimento sobre uma área pouco conhecida, que são as diferenças interindividuais da percepção temporal. De tal modo, poderei contribuir para o

entendimento de como funciona esse mecanismo, o que poderá ajudar pessoas que possuem essa percepção alterada em muitas doenças, contribuindo para seu entendimento, o que poderá levar a trazer novas abordagens terapêuticas no futuro.

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

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

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

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

Diante dessas informações, declaro meu consentimento livre para ceder o material de origem biológica e de outras informações para a pesquisa **“Influência genética e do ritmo circadiano sobre a percepção do tempo e comportamento do córtex cerebral”**.

Parnaíba – PI, _____ de _____ de 20____

Voluntário (nome completo): _____

Voluntário

Pesquisador responsável

ANEXO 2
INVENTÁRIO DE EDINBURGH

Nome: _____ Formulário: _____
 Idade: _____ Sexo: _____
 Data: _____ Resultado: _____ (_____
 Checado por: _____

PERGUNTAS	E	D
PRIMEIRA PARTE		
Que mão você usa:		
1 - Para lançar?		
2 - Para escrever?		
3 - Para desenhar?		
4 - Para jogar tênis ou pingue-pongue?		
5 - Para usar a tesoura?		
6 - Para usar o barbeador ou passar batom?		
7 - Para se pentear?		
8 - Para escovar os dentes?		
9 - Para usar uma faca sem ser para comer (cortar um barbante, apontar um lápis)?		
10 - Para comer com uma colher?		
11 - Para martelar?		
12 - Para usar a chave de fenda?		
SEGUNDA PARTE		
13 - Com que mão você segura a faca para comer, ao mesmo tempo que o garfo?		
14 - Se você tiver duas malas, com que mão segura a mais pesada?		
15 - Ao varrer, qual a mão que fica por cima, no cabo da vassoura?		
16 - E no cabo do ancinho (ciscador)?		
17 - Que mão você usa para desenroscar a tampa de um frasco?		
18 - Com que mão você segura o fósforo para acendê-lo?		
19 - Com que mão você distribui as cartas do baralho?		
20 - Com que mão você segura a linha para enfiar no buraco da agulha?		
TERCEIRA PARTE		
21 - Com qual pé você prefere chutar?		
22 - Que olho você usa quando precisa usar apenas um dos olhos?		
TOTAL		

Adaptado de Oldfield (1971).