



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

ANTONIO THOMAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA-VNTR COM O DESEMPENHO EM
TAREFA DE ESTIMATIVA DE TEMPO E NA ASSIMETRIA DA BANDA ALFA NO
CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DURANTE A TAREFA

PARNAÍBA – PI
2017

ANTONIO THOMAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA-VNTR COM O DESEMPENHO EM
TAREFA DE ESTIMATIVA DE TEMPO E NA ASSIMETRIA DA BANDA ALFA NO
CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DURANTE A TAREFA

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

Linha de pesquisa: Genética Humana e Médica

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

Co-orientador: Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

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

O482a Oliveira, Antonio Thomaz de.

Associação do polimorfismo *Maoa-VNTR* com o desempenho em tarefa de estimativa de tempo e na assimetria da banda alfa no córtex pré-frontal durante a tarefa [manuscrito] / Antonio Thomaz de Oliveira. – 2017.

72 f. : il. color.

Impresso por computador (printout).

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Federal do Piauí, 2017.

Orientação: Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto.

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

Linha de pesquisa: Genética Humana e Médica.

1. Biomedicina. 2. Assimetria. 3. Banda alfa. 4. Córtex Cerebral. 5. Eletroencefalografia. I. Título.

CDD: 610

ANTONIO THOMAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA-VNTR COM O DESEMPENHO EM
TAREFA DE ESTIMATIVA DE TEMPO E NA ASSIMETRIA DA BANDA ALFA NO
CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DURANTE A TAREFA

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

APROVADA EM 31/04/2017

BANCA EXAMINADORA:

FRANCE KEIKO NASCIMENTO YOSHIOKA

SILMAR SILVA TEIXEIRA

Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto
Universidade Federal do Piauí
(Orientador)

O tempo deixa perguntas, mostra respostas e esclarece
dúvidas. Mas, acima de tudo, o tempo traz verdades.

(William Rafael Dimas)

À minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim. Mãe, seu cuidado e dedicação foram o que me deu a esperança para seguir esse caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Piauí pela enriquecedora e valiosa experiência acadêmica que me proporcionou, ao seu corpo docente e de funcionários e ao seu apoio financeiro e estrutural.

Ao meu orientador Giovanny, que muito contribuiu para a realização deste trabalho e ofereceu-me a oportunidade de me aprofundar nesta área inovadora, sempre acreditando em mim e no que eu produzia.

Ao meu co-orientador, Silmar, pela paciência e boa vontade de abrir as portas de seu laboratório para que eu pudesse aprender cada vez mais e realizar este trabalho.

À minha mãe, responsável por tudo que sou hoje, meu irmão e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos meus colegas de mestrado e de trabalho, em especial, Victor Marinho, Valécia Carvalho, Xavier Magalhães, Kaline Rocha e Karla Uchôa pela ajuda e troca de conhecimentos.

Aos alunos de Iniciação Científica Valéria Andrade, Anderson Gomes, Amanda Joyce, Rayana Fialho e Viviane Cordeiro pela ajuda nas coletas e em todo procedimento metodológico.

Aos demais componentes do Laboratório de Mapeamento e Plasticidade Cerebral e do Laboratório de Genética Humana e Média, pela ajuda e acolhimento.

Aos voluntários da pesquisa que tiveram paciência e boa vontade para contribuir para este trabalho.

RESUMO

A percepção temporal é uma habilidade inata de várias espécies de animais, sendo uma característica imprescindível para funções cognitivas básicas como a aprendizagem e tomada de decisão. Dentre os diferentes neurotransmissores que têm sido envolvidos com a modulação do relógio interno, a serotonina (5-HT) se destaca em variados experimentos com seres humanos e animais. Entretanto, ainda não se sabe como polimorfismos genéticos associados com a regulação de 5-HT podem contribuir para variações na forma como processamos a dimensão temporal. O presente trabalho, com uma amostra de 97 indivíduos do sexo masculino, teve como finalidade investigar como o polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR) na região promotora do gene *MAOA* pode contribuir para as diferenças interindividuais no desempenho na tarefa de estimativa de tempo e na assimetria da banda alfa no córtex pré-frontal. Os indivíduos estimaram o tempo (1, 4, 7 e 9s) concomitante à captação eletroencefalográfica. Os sujeitos foram genotipados por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) e classificados de acordo com o número de repetições como portadores de alelos de alta (*H-MAOA*, n=59) ou baixa expressão (*L-MAOA*, n=38). Por meio de uma regressão logística, o genótipo foi previsto significativamente pelo erro absoluto em 1s e pela maior atividade da banda alfa à esquerda do córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) em 7s ($p < 0,005$). Os indivíduos *L-MAOA* tenderam a errar menos em 1s e a subestimar os intervalos temporais (1, 4, 7 e 9s). Todavia, não foi encontrada interação do genótipo com a assimetria do córtex pré-frontal na análise de variância de dois fatores. O córtex pré-frontal anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e CPFVL apresentaram predominância de atividade no hemisfério direito, o que corrobora para a sabida importância do hemisfério direito para a percepção do tempo em estudos de lesão e de estimulação magnética transcraniana. O polimorfismo *MAOA-VNTR* mostra-se como um importante marcador para a resposta temporal, o que pode ser associado ao papel da modulação da 5-HT para impulsividade, atenção e memória de trabalho, que são importantes aspectos do processamento temporal.

Palavras-chave: Assimetria, Banda alfa, Córtex cerebral, Eletroencefalografia, Estimativa de tempo, Percepção do tempo, Serotonina

ABSTRACT

The temporal perception is an innate ability of several species of animals, being an essential characteristic for basic cognitive functions like learning and decision making. Among the different neurotransmitters that have been involved with the modulation of the internal clock, serotonin (5-HT) stands out in various experiments with humans and animals. However, it is not yet known how genetic polymorphisms associated with 5-HT regulation may contribute to variations in the way we process the temporal dimension. The present work, with a sample of 97 male subjects, aimed to investigate how the variable number of tandem repeats (VNTR) in the promoter region of the MAOA gene can contribute to the interindividual differences in the performance in the estimation task and asymmetry of the alpha band in the prefrontal cortex. Subjects estimated the time (1, 4, 7 and 9s) concomitant with electroencephalographic uptake. The subjects were genotyped by polymerase chain reaction (PCR) and classified according to the number of repeats as having high alleles (H-MAOA, $n = 59$) or low expression (L-MAOA, $n = 38$). Through a logistic regression, the genotype was predicted significantly by the absolute error in 1s and by the greater activity of the alpha band to the left of the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) in 7s ($p < 0.005$). The L-MAOA subjects tended to err less in 1s and to underestimate the time intervals (1, 4, 7 and 9s). However, no main effect of the genotype was found on the asymmetry of the prefrontal cortex in the two-way analysis of variance. The anterior prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, and VLPFC showed predominance of activity in the right hemisphere, which corroborates the well-known importance of the right hemisphere for the perception of time in lesion studies and transcranial magnetic stimulation. The MAOA-VNTR polymorphism is shown to be an important marker for temporal response, which may be associated with the role of 5-HT modulation for impulsivity, attention and working memory, which are important aspects of temporal processing.

Keywords: Asymmetry, Alpha band, Cerebral cortex, Electroencephalography, Time estimation, Time perception, Serotonin

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1: Escalas temporais e atividades associadas ao seu processamento..... | 16 |
| FIGURA 2: Modelo do marcapasso/acumulador da SET..... | 18 |
| FIGURA 3: Efeitos pleiotrópicos da transmissão serotoninérgica..... | 20 |
| FIGURA 4: O córtex pré-frontal faz projeção para os núcleos da base, que se projeta para o tálamo, que faz <i>feedback</i> para o córtex pré-frontal. A serotonina faz projeções para as três regiões, inibindo o impulso de volta..... | 24 |
| FIGURA 5: Principais projeções da serotonina..... | 24 |
| FIGURA 6: Sequência apresentada ao sujeito durante tarefa de estimativa de tempo..... | 34 |
| FIGURA 7: Voluntário da pesquisa sendo apresentado ao estímulo..... | 36 |
| FIGURA 8: Simulação do padrão de bandas para os alelos do polimorfismo MAOA-VNTR..... | 39 |
| FIGURA 9: Distribuição dos alelos de MAOA-VNTR..... | 40 |
| Figura 10: distribuição dos indivíduos L-MAOA ou H-MAOA..... | 40 |
| Figura 11: Erro absoluto durante tarefa de estimativa de tempo representados pela média e erro padrão. Asterisco mostra diferença significativa no teste t..... | 42 |
| Figura 12: Erro relativo dos participantes durante a tarefa de estimativa de tempo representado pela média e erro padrão. Asterisco mostra diferença significativa no teste..... | 43 |
| Figura 13: atividade da assimetria entre as regiões corticais durante a tarefa de estimativa do tempo. Nota: variável dependente: assimetria da banda alfa e variável independente: 1s, 4s, 7s e 9s apresentados pela média \pm desvio padrão..... | 46 |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Programa para amplificação da variação *MAOA-VNTR*.....37
- Tabela 2.** Modelo de regressão para erro durante a tarefa de estimativa de tempo nos quatro tempos.....40
- Tabela 3.** Modelo de regressão para assimetria da banda alfa durante a tarefa de estimativa de tempo nos quatro tempos.....43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

5-HTT: Transportador de 5-HT

ANBIO: Associação Nacional de Biossegurança

CPF: Córtex Pré-Frontal

CPFA: Córtex Pré-Frontal Anterior

CPFDL: Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

CPFVL: Córtex Pré-Frontal Ventrolateral

DA: Dopamina

DNA: *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucleico)

EEG: Eletroencefalografia

ERP: *Event Related Potentials* (Potenciais Relacionados ao Evento)

fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Ressonância Magnética Funcional)

ICA: *Independent Component Analysis*

L: *long* (alelo longo)

LSD: *Lysergsäurediethylamid* (Dietilamida do Ácido Lisérgico)

MAOA: Monoamina-oxidase (enzima)

MAOA: Monoamina-oxidase (gene)

pb: pares de base

PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism* (Polimorfismos de tamanho de fragmento de restrição)

S: *short* (alelo curto)

SET: *Scalar Expectancy Theory* (Teoria da Expectativa Escalar)

VNTR: *Variable Number of Tandem Repeats* (Repetição em Tandem de Número Variável)

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | Introdução | 12 |
| 1.1. | Objetivos..... | 13 |
| 1.1.1. | Objetivos Gerais..... | 13 |
| 1.1.2. | Objetivos Específicos..... | 13 |
| 1.2. | Justificativa..... | 13 |
| 1.3. | Hipótese..... | 14 |
| 1.3.1. | Hipótese nula..... | 14 |
| 1.3.2. | Hipótese alternativa..... | 14 |
| 2 | Fundamentação teórica | 15 |
| 2.1 | O processamento temporal..... | 17 |
| 2.2 | Tempo de intervalo e a teoria da expectativa escalar..... | 18 |
| 2.3 | Evidências da influência serotoninérgica sobre o tempo de intervalo..... | 19 |
| 2.1.1 | Evidências farmacológicas..... | 20 |
| 2.1.2 | Evidências de neuroanatômicas..... | 22 |
| 2.1.3 | Evidências fisiopatológicas..... | 25 |
| 2.1.4 | Evidências genéticas..... | 26 |
| 2.5 | Avaliando o tempo de intervalo: tarefa associada à eletroencefalografia e aos dados genéticos..... | 29 |
| 3 | Metodologia | 32 |
| 3.1 | Seleção dos sujeitos e critérios de elegibilidade..... | 32 |
| 3.2 | Tarefas de estimativa de tempo e obtenção dos dados comportamentais..... | 33 |
| 3.3 | Obtenção do sinal Eletroencefalográfico durante a tarefa de percepção do tempo..... | 34 |
| 3.3.1 | Processamento dos dados dos sinais eletrofisiológicos..... | 35 |
| 3.4 | Coleta do material biológico (sangue periférico) para extração do DNA..... | 36 |
| 3.5 | Amplificação e análise das regiões polimórficas..... | 36 |
| 3.6 | Análise estatística..... | 38 |
| 4 | Resultados | 39 |
| 4.1. | Resultados genéticos..... | 39 |
| 4.2. | Resultados comportamentais..... | 40 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3. Resultados eletrofisiológicos..... | 42 |
| 5. Discussão..... | 46 |
| 5.1. Discussão dos resultados comportamentais..... | 46 |
| 5.2. Discussão dos resultados eletrofisiológicos..... | 50 |
| 6. Conclusão..... | 55 |
| 7. Referências..... | 56 |
| 8. Apêndice 1: Termo de consentimento livre e esclarecido..... | 67 |
| 9. Anexo 1: Inventário de Edinburgh..... | 70 |

1. INTRODUÇÃO

O tempo é crucial para praticamente todas as nossas atividades cotidianas, desde nosso ciclo sono-vigília, até tarefas simples como andar, falar e praticar esportes (Aghdaee et al., 2014). Nossa sensação subjetiva do tempo é fundamental para nossa concepção de realidade e faz parte da estrutura intelectual pelo qual fazemos sentido ao curso de eventos em nossa vida (Allman e Meck, 2012). Além disso, como a maioria dos animais, nosso cérebro processa a informação temporal por meio de uma ampla gama de intervalos diferentes (Buhusi e Meck, 2005; Tucci et al., 2014).

Ao contrário dos sentidos como a visão e audição, os intervalos de tempo não podem ser diretamente percebidos por meio de receptores específicos, mas sim devem ter sua dimensão construída no cérebro. Dessa forma, os seres humanos e animais podem estimar intervalos temporais com grande precisão, sendo essencial para o planejamento e previsão de ações (Bermudez e Schultz, 2014). No entanto, os determinantes fisiológicos e psicológicos da percepção do tempo, além da maquinaria molecular e os seus mecanismos neurais subjacentes ainda não estão suficientemente compreendidos (Sysoeva et al., 2010; Tucci et al., 2014; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015).

Diferentes subsistemas de transmissão neural são apontados como atuantes sobre a percepção do tempo (para revisão, Merchant e de Lafuente, 2014), sendo que está claro o papel dopamina (DA) no processamento temporal (Buhusi e Meck, 2005; Cheng, Macdonald e Meck, 2006; Balci et al, 2010; Lake e Meck, 2013; Golombek, Bussi e Agostino, 2014). Em contrapartida, ainda não é suficientemente claro o papel da serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) na percepção do tempo (Body et al., 2005; Carter et al., 2005; Asgari et al., 2006; Sysoeva et al., 2010; Heilbronner e Meck, 2014). De tal forma, pesquisadores têm se interessado em estudar como as variações genéticas podem explicar o papel dos neurotransmissores no funcionamento e nas diferenças interindividuais do relógio interno (Sysoeva et al., 2010; Tucci et al., 2014; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). Apesar dos esforços de várias linhas de pesquisa, a compreensão de como a atividade cerebral varia de acordo com polimorfismos genéticos que alteram a expressão gênica e como isso afeta a percepção do tempo ainda não está

amplamente estabelecida (Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). O presente trabalho, de tal forma, visa contribuir para o entendimento dos aspectos moleculares associados à percepção temporal. Mais precisamente, buscamos entender como um polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR, do inglês, *Variable Number of Tandem Repeats*) na região promotora do gene *MAOA*, importante modulador do sistema serotoninérgico, pode contribuir para diferenças no processamento temporal. Além disso, observar se o padrão de funcionamento inter-hemisféricos do córtex pré-frontal (CPF) pode mudar na percepção do tempo de acordo com o genótipo, o que além dos dados comportamentais, pode nos ajudar a compreender o papel do polimorfismo genético nas redes neurais.

1.2. Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar a associação do polimorfismo *MAOA-VNTR* com o desempenho e as modificações na assimetria da banda alfa no CPF durante tarefa de estimativa de tempo para quatro intervalos de tempo diferentes (1, 4, 7 e 9s).

1.2.2 Objetivos Específicos

- Analisar como o erro absoluto e o erro relativo para os quatro intervalos de tempo se relacionam com o genótipo do indivíduo.

- Observar como o erro absoluto e o erro relativo podem variar de acordo com os alelos de *MAOA-VNTR*.

- Observar a assimetria do córtex pré-frontal durante tarefa de estimativa de tempo para três áreas nos quatro tempos: córtex pré-frontal anterior (CPFA, córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) e córtex pré-frontal ventrolateral (CPF VL).

- Analisar como a assimetria da banda alfa no CPF durante a estimação do tempo se relacionam com os alelos L-*MAOA* ou H-*MAOA*.

1.3. Justificativa

O estado da arte carece de um trabalho que avalie, além da participação de um polimorfismo genético na percepção do tempo, como uma variação genômica

pode alterar a atividade eletrofisiológica de uma importante área para a cognição como o CPF durante o processamento temporal. Isso poderia nos fornecer um entendimento geral sobre as diferenças interindividuais no processamento temporal de indivíduos hígidos e pode permitir uma melhor compreensão de alterações nestas redes neurais em diferentes patologias, além do papel das variações genéticas neste processo.

1.4 Hipótese

H0 – O erro absoluto, erro relativo e a assimetria do CPF durante tarefa de estimativa de tempo não predizem, nem se alteram, diante da presença dos alelos *MAOA-VNTR* de alta ou baixa expressão.

H1 – O erro absoluto, erro relativo e a assimetria do CPF durante tarefa de estimativa de tempo predizem e se alteram diante da presença dos alelos *MAOA-VNTR* de alta ou baixa expressão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O processamento temporal

Ao longo do desenvolvimento normal, gradualmente adquirimos um sentido de duração que é fundamental para praticamente todas as nossas atividades (Merchant et al., 2013). Dos milissegundos às horas e aos dias, os organismos possuem elaborados mecanismos para lidar com o tempo, o que é importante para o processamento de estímulos complexos do mundo e para funções básicas como ciclo sono-vigília, a fala, a aprendizagem e a tomada de decisão (Mauk e Buonomano, 2004; Buhusi e Meck, 2005). Ao atravessar uma rua movimentada, por exemplo, é necessário estimar a chegada de um veículo e elaborar o ato motor para execução da tarefa, o que requer um elaborado processamento da dimensão temporal (Coull, Cheng e Meck., 2010). Assim, considerando a ubiquidade da dimensão temporal, a forma como os organismos processam a informação temporal por meio de uma ampla gama de intervalos tem despertado o interesse de diferentes áreas de estudo, que partem de teorias, dados de experiências com animais, estudos clínicos, farmacológicos, de imagem (para revisão, Jones e Jahanshahi, 2009). Além disso, mais recentemente, os dados genéticos têm se destacado para busca de uma melhor compreensão das variações no processamento temporal (Sysoeva et al., 2010; Wiener et al., 2014; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015).

O cérebro pode processar a informação temporal por meio de uma ampla gama de escalas de tempo. Ademais, o tempo é essencial tanto para as funções cognitivas (memória, atenção e tomada de decisão) quanto fisiológicas (ciclo sono-vigília e variações hormonais) (Figura 1) (Tucci et al., 2014). Dentre os sistemas de temporização intrínsecos dos organismos, o ritmo circadiano é formado por uma rede complexa de osciladores moleculares nas células. Ele organiza a ritmicidade das atividades fisiológicas como o ciclo sono-vigília e a produção hormonal a cada, aproximadamente, 24 horas (Merchant e de Lafuente, 2014). Já o processamento temporal do intervalo de segundos a minutos, também chamado de tempo de intervalo, é importante, por exemplo, para processos de tomada de decisão, forrageamento e aprendizagem. A temporização dos milissegundos, por sua vez, é

implicada crucial para sincronização com o sistema motor, devido à necessidade de controle das respostas musculares durante a realização de atividades, por isso é muito importante em atividades como a prática esportiva e tocar instrumentos musicais (Buhusi e Meck, 2005; Bangert et al., 2011). Diante disso, existem evidências experimentais que diferentes mecanismos fisiológicos permitem a percepção temporal em diferentes ordens de magnitude, o que torna difícil a busca de teorias unitárias sobre a variedade processos físicos e químicos durante o processamento destes diferentes intervalos temporais (Wackermann e Ehm, 2006). No entanto, em contraste com a riqueza de conhecimento que acumulou nos últimos anos sobre os substratos neurais do ritmo circadiano (para revisão, Webb e Oates, 2015), relativamente pouco ainda se sabe sobre a maquinaria genética e molecular do intervalo de tempo (Tucci et al., 2014; Droit-Volet e Berthon, 2017), o qual é o enfoque do presente trabalho.

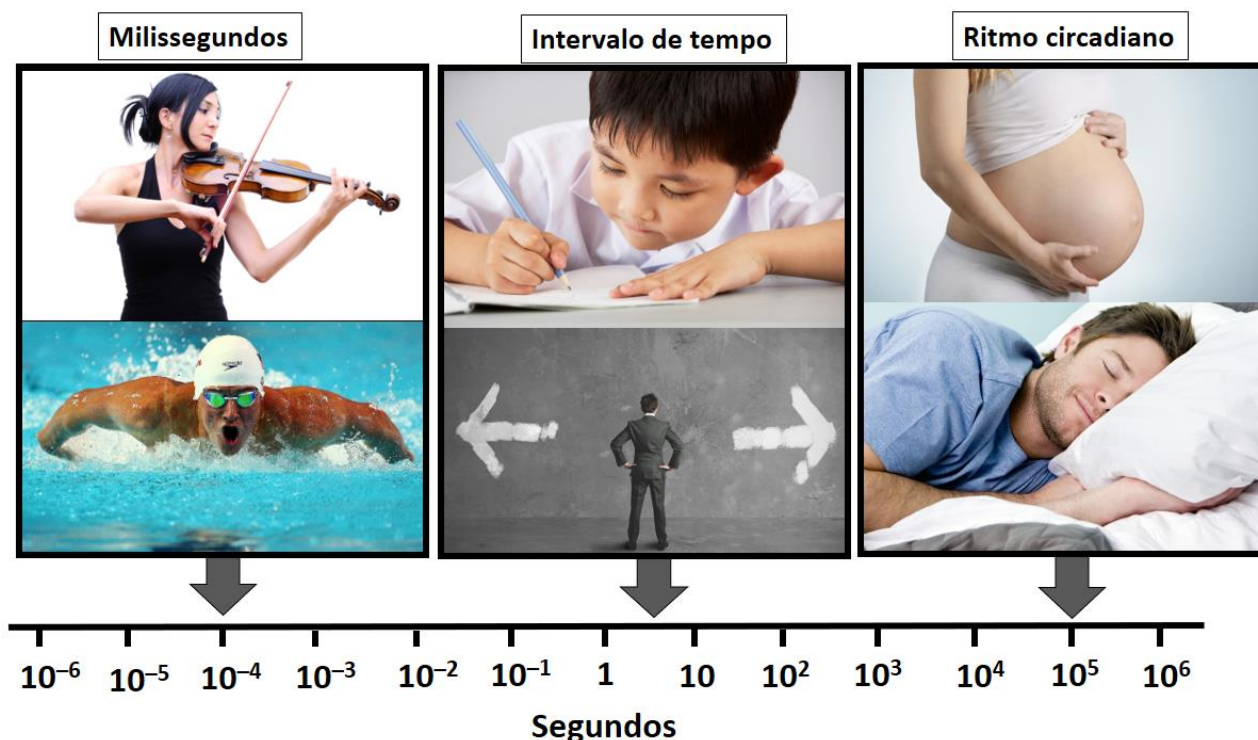


Figura 1: Escalas temporais e atividades associadas ao seu processamento.

Os seres humanos e outros animais têm um sentido de tempo bem desenvolvido para o tempo de intervalo e, com isso, um dos principais objetivos do intenso estudo do processamento da percepção do tempo nesta escala é

determinar como neuropatologias, fármacos e o envelhecimento podem contribuir para alterar a velocidade do relógio interno e processos cognitivos associados (Meck, 2005; Turgeon, Lusti e Meck, 2016; Lake, Labar e Meck, 2016). Além do mais, são claras as diferenças interindividuais na velocidade do relógio interno, pois enquanto para algumas pessoas o tempo pode passar mais lento, para outras pode passar mais rapidamente (Wackermann e Ehm, 2006). Indivíduos depressivos, por exemplo, tendem a superestimar os intervalos de tempo, ou seja, podem estimar que os eventos cotidianos são mais longos do que realmente são (Thönes e Oberfeld, 2015). Também são claras as diferenças relacionadas ao processamento temporal associadas à senescência (Turgeon, Lusti e Meck, 2016) e ao sexo (Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). No entanto, é também claro que, ao contrário dos pressupostos dos psicofísicos iniciais, o cérebro não é como os dispositivos de medição da física clássica. Isso se torna ainda mais interessante porque não há nenhum órgão de sentido específico para o tempo ou via única que transporta a informação temporal a partir da periferia para o cérebro. De tal modo, não está claro até que ponto essas representações são mediadas pelas estruturas e mecanismos comuns, e assim foram desenvolvidas teorias para explicar a neurobiologia do processamento temporal (Matthews e Meck, 2014).

2.2. Intervalo de tempo e a teoria da expectativa escalar

Capacidade de temporização em seres humanos é muitas vezes atribuída a um sistema interno semelhante a um relógio que fornece a matéria-prima (unidades de tempo) para fazer julgamentos de tempo precisos (Droit-Volet e Gil, 2015). De acordo com os modelos derivados da teoria mais popular até o momento, a Teoria da Expectativa Escalar (SET, do inglês *Scalar Expectancy Theory*), o relógio interno é composto basicamente de três componentes: (1) um marca-passo, que emite pulsos discretos em uma frequência constante; (2) um acumulador, que recebe os pulsos; e (3) um interruptor mediado pela atenção. No início do estímulo a ser cronometrado, o interruptor comandado pela atenção se fecha e os pulsos emitidos pelo marca-passo entram no acumulador. Com a saída do estímulo a ser temporizado, o interruptor se reabre, interrompendo a transferência de pulsos e a representação dos pulsos que foram acumulados é transferida para a memória de

trabalho e, eventualmente, para a memória de longo prazo ou memória de referência. Para a tomada de decisão, a representação da duração atual pode ser comparada com outro referencial memorizado. A decisão de uma duração do estímulo depende, portanto, do número de pulsos que foram acumuladas, ou seja, quanto mais pulsos, maior é o tempo estimado (Figura 2) (Wackermann e Ehm, 2006; Coull, Cheng e Meck, 2011; Bangert et al., 2011; Fayolle et al., 2015).

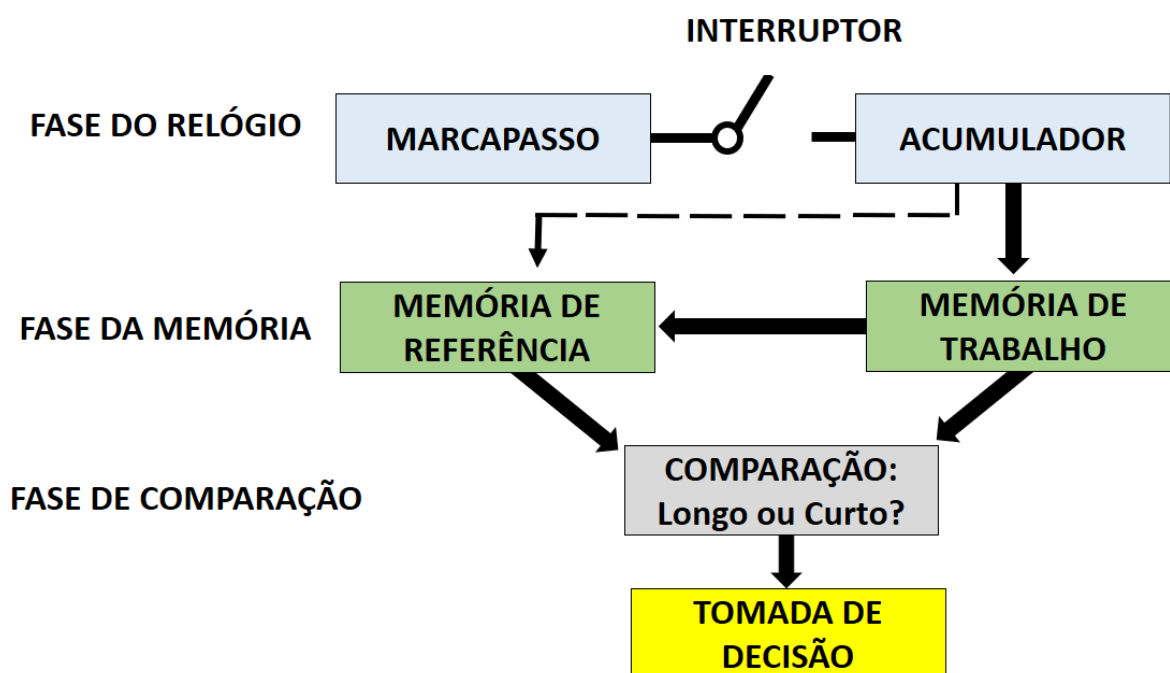


Figura 2: Modelo do marca-passo/acumulador da SET. Adaptado de Caselli Caselli, Iaboli e Nichelli, 2009.

O modelo do marca-passo com a presença de um interruptor mediado pela atenção explica o porquê do tempo passar mais rápido quando estamos distraídos, pois quanto menos atenção é dada à passagem do tempo, menos pulsos são contabilizados pelo acumulador, levando a uma subestimação geral de duração (Coull, Cheng e Meck, 2011). Ainda, se o ritmo do marca-passo é subitamente diminuído ou aumentado (como ocorre com a administração de agonistas e antagonistas da DA, como será descrito mais adiante), o tempo de resposta será emitido demasiado cedo ou tarde, respectivamente. No entanto, muitos neurocientistas agora defendem que o tempo não é representado em um temporizador centralizado, mas, em vez disso, é uma propriedade emergente de

diferentes áreas especializadas e funcionalmente distribuídas (Coull, Nazarian e Vidal, 2008; Coull, Cheng e Meck, 2011).

2.3. Evidências da influência serotoninérgica sobre o intervalo de tempo

5-HT é uma monoamina que tem várias funções tanto nos sistemas neurais quanto nos sistemas não neurais (Figura 3) (Oh, Parque e 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 de gestação. Depois de 15 semanas de gestação, corpos celulares de neurônios serotoninérgicos agrupam-se nos chamados núcleos da rafe (Suri et al., 2015). 5-HT tem sido associada a aspectos importantes da fisiologia e cognição como a memória (Meneses, 2015; Jenkins et al., 2016), comportamento emocional (Suri et al., 2015), plasticidade neural (Bódizas, 2009; Xing 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). Além disso, reduzido níveis de 5-HT no plasma e plaquetas, bem como baixa resposta do CPF após infusão de altos níveis de 5-HT, são observadas em estados psicopatológicos, tais como depressão, distúrbios de pânico e transtorno de estresse pós-traumático (para revisão, Suri et al., 2015). Ainda, apesar da existência de diferentes registros sobre a participação da transmissão serotoninérgica na percepção do tempo (Ho et al., 2002; Sysoeva et al., 2010; Halberstadt et al., 2016), o seu papel sobre o relógio interno ainda não é bem estabelecido. De tal forma, evidências farmacológicas, anatômicas e genéticas têm contribuído para tal entendimento, como discutido a seguir.

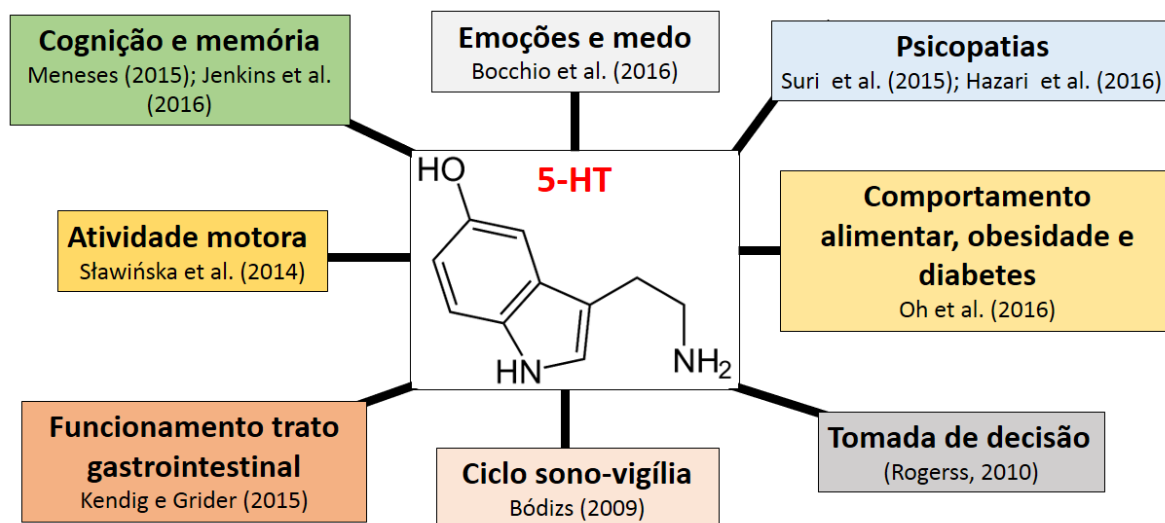


Figura 3: Efeitos pleiotrópicos da transmissão serotoninérgica.

2.3.1. Evidências farmacológicas

Os seres humanos e animais processam a informação temporal como se estivessem usando um cronômetro interno que pode ser interrompido, redefinido ou ter sua velocidade ajustada (Buhusi e Meck, 2002). A DA tem um papel central no processamento temporal e na modulação de outros processos cognitivos (Heilbronner e Meck, 2014; Turgeon, et al., 2016). Em experiências de manipulação farmacológica com animais, com a infusão de drogas que aumentam concentração de DA como a metanfetamina e cocaína, foi observada uma subestimação do tempo que devia ser produzido diante de atividades com reforço (Buhusi e Meck, 2002; Cheng, Macdonald e Meck, 2006; Balci et al, 2010; Lake e Meck, 2013). Por outro lado, a administração de antagonistas da DA, tais como haloperidol, conduz a superestimação de intervalos temporais que são produzidos (Buhusi e Meck, 2002; Drew et al., 2003; Lake e Meck, 2013). Se um animal é treinado para responder 10 segundos após um estímulo, por exemplo, a administração de drogas que aumentam a transmissão de DA pode levar a uma resposta menor que 10 segundos, ou seja, subestimando o intervalo de tempo alvo. Por outro lado, drogas que diminuem a transmissão de DA podem acarretar em respostas tardias, levando a uma superestimação do intervalo. De tal modo, a velocidade do relógio interno é diretamente proporcional à atividade dopaminérgica (Buhusi e Meck, 2002; Lake e Meck, 2013).

Além da manipulação dopaminérgica, os estudos farmacológicos em ratos que investigam mecanismos de memória durante o processamento temporal mostraram que a diminuição da atividade colinérgica pela administração de atropina causa superestimação do tempo e aumenta a variabilidade de julgamentos temporais, enquanto que o aumento da atividade colinérgica pelo fisostigmina leva a subestimação do tempo e diminuição da variabilidade (Buhusi e Meck, 2005; Caselli et al., 2009). Dentro da SET, poderíamos apontar uma clara atuação da modulação dopaminérgica sobre o que seria a emissão de pulsos pelo marca-passo, enquanto a modulação colinérgica influencia a taxa de armazenamento dos pulsos na memória (Figura 1) (Caselli et al., 2009). Além disso, sabido o papel da transmissão dopaminérgica para o processamento temporal, alguns receptores de 5-HT tem grande influência sobre a liberação de DA. Assim, quando a 5-HT age sobre esses receptores, eles podem determinar se a liberação de DA é estimulada ou inibida. De forma mais específica, os receptores 1A aceleram a liberação de DA, enquanto os 2A atuam como freios (Stahl, 2008). Em contrapartida, apesar dos efeitos perturbadores da modulação de DA sobre o comportamento temporal (Homborg, 2012; du Jardin et al., 2016; Han et al., 2016), não é observado um efeito específico sobre a percepção do tempo (subestimação ou superestimação) causado por drogas que afetam a transmissão serotoninérgica, ou seja, o tratamento agudo estas drogas afeta o comportamento temporal de forma qualitativamente diferente (Ho et al., 2002).

A 5-HT é apontada como importante reguladora da percepção temporal e sua neurotransmissão alterada pode contribuir para a problemas de temporização observados na esquizofrenia e outros distúrbios psiquiátricos (Halberstadt et al., 2016). Alucinógenos serotoninérgicos como o Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD, do alemão *lysergsäure-diethylamid*), mescalina e psicocibilina aceleram ou retardam a experiência subjetiva do tempo e produzem sentimentos de atemporalidade (Carter et al., 2005; Halberstadt et al., 2016). Em tarefas de discriminação de tempo em ratos, alucinógenos agonistas dos receptores 2A e 2C de 5-HT aumentam a variabilidade do tempo e o ponto de indiferença, ou seja, o momento em que animal pode responder igualmente a alavanca A (quando estímulo apresentado for menor que o estímulo aprendido) ou a B (quando o estímulo apresentado for maior que o

aprendido), o que é consistente com um retardamento do relógio interno (Halberstadt et al., 2016). Também em experiências com animais, o esgotamento central de 5-HT promove preferência por pequenos reforços precoces sobre grandes reforços tardios (Ho et al., 2002). Por outro lado, a fluoxetina, um inibidor seletivo da receptação de 5-HT, diminui a impulsividade medida pela escolha de pequenas recompensas imediatas, porém não teve efeitos observáveis sobre a discriminação do tempo; isto é, a fluoxetina afetou as decisões sobre o tempo, mas não alterou o processamento do intervalo de tempo (Heilbronner e Meck, 2014). De tal forma, a transmissão de 5-HT pode ser ligada em diferentes pontos a como lidamos com o tempo, porém possui suas bases ainda não suficientemente compreendidas (Halberstadt et al., 2016).

2.3.2. Evidências neuroanatômicas

Tem havido um crescente interesse em explicar e explorar como a percepção de intervalos de tempo pode ser distribuída entre as regiões corticais e subcorticais. Várias áreas cerebrais têm sido associadas com a percepção do tempo, como o CPF, giro pós-central direito, lobo parietal inferior, núcleos da base e cerebelo (Fontes et al., 2016). No entanto, diferente do que foi abordado por modelos teóricos que apoiam tanto mecanismos unificados de temporização quanto os que apontam múltiplos mecanismos de temporização, pesquisas de neuroimagem sugerem um mecanismo de temporização parcialmente distribuído e integrado por estruturas essenciais, tais como o circuito córtico-tálamo-basal e de áreas que estão envolvidas seletivamente por diferentes contextos comportamentais. Em outras palavras, áreas dependentes da tarefa podem interagir com o sistema central de temporização para produzir o padrão característico de variabilidade do desempenho temporal (Merchant et al., 2013). Em concordância com o papel crucial do circuito córtico-tálamo-basal como base com o processamento temporal, é sabido que as projeções serotoninérgicas que se originam em seus nodos de neurotransmissores do tronco cerebral inervam e influenciam a atividade do tálamo, dos núcleos da base e do CPF. A liberação de 5-HT na alça cortico-tálamo-basal, inibe a saída de pulsos nervosos nos três níveis indicados pelas setas azuis na Figura 4 (Stahl, 2008).

A imaginologia foi essencial para determinar os substratos da percepção temporal. É indiscutível, por exemplo, o papel do corpo estriado e de sua transmissão dopaminérgica para a temporização (Balci et al. 2013; Merchant et al., 2013). As projeções serotoninérgicas, por outro lado, também atuam sob importantes áreas envolvidas no processamento temporal como mostrado na Figura 5, tais como: (1) CPF, que, em experiência com ratos, foi observado que 23% dos seus neurônios apresentam escalonamento temporal dos seus perfis de atividade de acordo com o tempo de tarefa durante estimativa de tempo (Xu et al., 2014); (2) amígdala, que por possuir conectividade com regiões relacionadas à memória de trabalho, pode modular os processos de memória e temporização após apresentação de um estímulo emocionalmente evocativo (para revisão, Lake et al., 2016); (3) corpo estriado, cujo modelo de batimento de frequência do estriado aponta que a percepção do tempo é em grande parte promovida por conexões entre o estriado, córtex e tálamo, com o estriado dorsal sendo especificadamente crucial para habilidades temporais (Macdonald, Cheng e Meck, 2012; Lake et al., 2016); (4) hipocampo, cujas lesões em ratos interferem na memória de trabalho temporal e espacial (Meck, Church e Olton, 2013); (5) hipotálamo, que alberga o centro de controle do ritmo circadiano que, por sua vez, pode influenciar a velocidade do processamento de intervalos temporais mais curtos (Späti et al., 2015); (6) tálamo, consistentemente ativado durante tarefas de temporização em exames de neuroimagem, é um importante centro de passagem de vias neuronais para, em especial, o córtex cerebral (Hinton e Meck, 2014); e o cerebelo, participa do processamento de intervalos individuais de sincronização (Breska e Ivry, 2016). De tal forma, a ubiquidade da transmissão serotoninérgica no sistema nervoso central contribui para que seja apontado seu papel sobre o processamento temporal (Halberstadt et al., 2016).

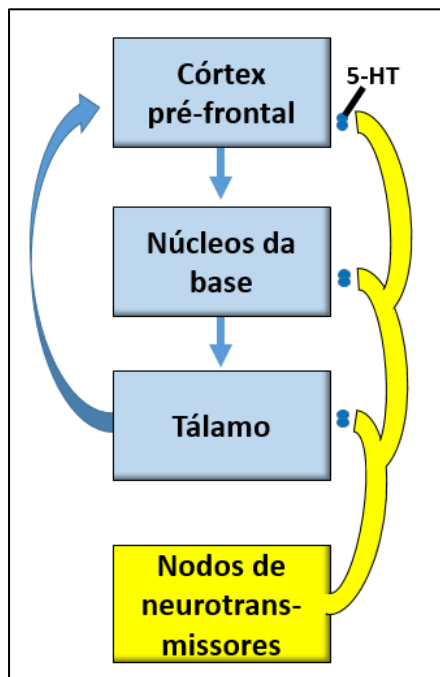


Figura 4: O córtex pré-frontal (CPF) faz projeção para os núcleos da base, que se projeta para o tálamo, que faz *feedback* para o CPF. 5-HT faz projeções para as três regiões, inibindo o impulso de volta. Adaptado de Stahl (2008).

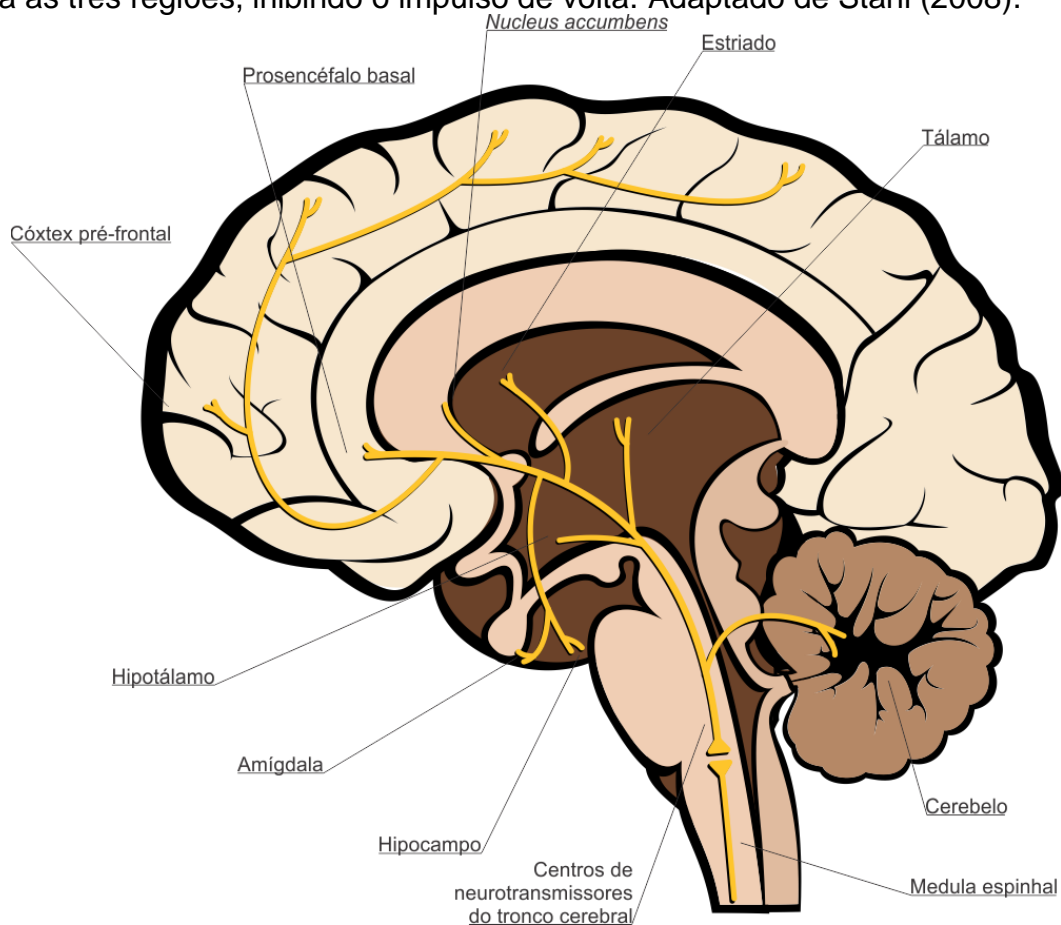


Figura 5: Principais projeções de 5-HT

2.3.3. Evidências patológicas

Distorções na percepção do tempo e do desempenho em atividades cronometradas são características de diferentes condições neurológicas e psiquiátricas como a doença de Parkinson, esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), autismo e depressão (Macar e Vidal, 2009; Allman et al., 2012; Coull et al., 2012; Lucas et al., 2013). Apesar de não existir uma condição clínica humana que possa ser definida apenas como um distúrbio da percepção do tempo em si, distorções e perturbações na capacidade de temporização estão presentes, em diferentes graus, em muitas populações de pacientes em diferentes distúrbios neuropsiquiátricos. Assim, as diferenças individuais e fisiopatológicas na percepção do tempo podem ser atribuíveis a alterações no espectro da atenção, da velocidade do relógio, da codificação da memória ou na tomada de decisão. Exames que avaliam a capacidade de temporização em pacientes com certos distúrbios neuropsiquiátricos, observando características distorcidas na organização temporal, podem ajudar a melhorar a compreensão da experiência psicológica desses distúrbios e sua remediação potencial, além de auxiliar a elucidação da neurofisiologia do processamento temporal (Allman e Meck, 2012).

O papel central do corpo estriado e da transmissão dopaminérgica para a percepção temporal pode ser observado em pacientes com doença de Parkinson e de Huntington (Merchant et al., 2013). Condizente com participação da transmissão dopaminérgica sobre o processamento temporal, a degeneração progressiva da substância *nigra* e dos neurônios dopaminérgicos durante o curso da doença de Parkinson afeta a forma como os pacientes percebem o tempo. Há relatos de pacientes com Parkinson subestimam durações quando é pedido para estimar o tempo e superestimam intervalos de tempo quando é pedido para os produzir, o que é condizente com a diminuição da velocidade do relógio interno. Indivíduos com TDAH também tendem a subestimar durações e seus julgamentos tem maior variabilidade (Allman e Meck, 2012).

Além das patologias associadas diretamente transmissão dopaminérgica, 5-HT é um neuromodulador que também influencia vários transtornos psiquiátricos

como o TDAH (Zepf et al., 2009), esquizofrenia (Mcevoy e Citrome, 2016), autismo (Faja et al., 2016), depressão (Zang et al., 2016) e transtornos de personalidade, que são estados patológicos associados a distorções na percepção do tempo (Nordin e Sjodin, 2006; Wittmann et al., 2007; Thönes e Oberfeld, 2015; Salari et al., 2016). Desse modo, entender a neurobiologia da percepção do tempo é importante para entender suas alterações consequentes e traçar diferentes modalidades de intervenções. Para isso, muitas vezes podemos partir para a observação das bases moleculares do processo (Thönes e Oberfeld, 2015; Salari et al., 2016).

2.3.4. Evidências genéticas

Uma forma fundamental para elucidar os mecanismos que levam às diferenças individuais na percepção do tempo tem sido estudar a variação genética (Matthews e Meck, 2014; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). Além de dados neurais e farmacológicos, os dados genéticos são ainda uma terceira fonte de variação que pode fornecer evidências convergentes ou divergentes para uma determinada análise dos processos mentais. A análise de variações genômicas é de fundamental importância para a incorporação dos dados genéticos dentro da neurociência cognitiva, de tal modo a associar genes e seus produtos com fenótipos cognitivos e comportamentais (Green et al., 2008). Os relógios biológicos, dentro deste contexto, são geneticamente codificados em osciladores que permitem que organismos mantenham controle do seu ambiente (Golombek et al., 2014). Diante disso, variações polimórficas em diferentes regiões genômicas não são apenas responsáveis por mudanças observáveis e mensuráveis em todo organismo, mas também têm o potencial de afetar a expressão gênica ao longo do tempo e modular processos cognitivos como a percepção temporal (Tucci et al., 2014).

Sabida a importância da modulação dos neurotransmissores DA e 5-HT para a percepção do tempo, vários fatores influenciam a transmissão de DA e 5-HT, em particular, (1) os transportadores seletivos de recaptção, que removem os neurotransmissores da fenda sináptica; (2) o número de receptores e as suas características de ligação; bem como os (3) agentes que regulam o catabolismo de monoaminas. A pesquisa genética e molecular contemporânea definiu alguns

polimorfismos genéticos associados a estes fatores e que modulam sua qualidade e/ou quantidade. Assim, métodos moleculares podem permitir a investigação da base genética das diferenças interindividuais na percepção do tempo ao estudar a associação entre estes polimorfismos genéticos e as diferenças na representação do tempo (Sysoeva et al., 2010; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015).

Em um estudo avaliando estados hiper-dopaminérgicos crônicos em ratos causados por deleção no gene do transportador de DA (*Dat*) foi observada a perda do controle temporal em ratos homozigotos para a deleção e o aumento da vulnerabilidade de ratos heterozigotos aos efeitos perturbadores da metanfetamina em alta dose sobre o controle da percepção do tempo (Meck et al., 2012). Todavia, em um estudo genético com humanos, foi encontrado envolvimento de polimorfismos genéticos associados ao sistema serotoninérgico com a percepção do tempo em tarefa de discriminação de tempo, porém não encontraram envolvimento de polimorfismos associados à transmissão dopaminérgica (Sysoeva et al., 2010). Wiener et al. (2014), por outro lado, encontraram que indivíduos portadores do alelo A1 do polimorfismo *ANKK1-Taq1A* (rs1800497), que está associado a expressão do gene do receptor 2 de DA, exibem pior desempenho em tarefas temporais, mas não em tarefa controle. Além disso, exibiram maior ativação do estriado e do CPFDL direito, bem como reduzido volume do cluster cerebelar (Wiener et al. 2014). Assim, ainda não é compreendido como variações genéticas, especialmente envolvidas a transmissão serotoninérgica, podem atuar sobre as variações interindividuais do processamento temporal. No entanto, sendo conhecidos como os polimorfismos afetam quali- ou quantitativamente a neurotransmissão, são necessários estudos para entender como isso afeta o comportamento temporal. Com isso, alguns polimorfismos que são reconhecidamente envolvidos com a modulação da transmissão de 5-HT podem ser alvos importantes para avaliar o papel da genética do 5-HT sobre o comportamento temporal (Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). O alelo 5-HTTLPR de baixa expressão já foi associado como influente no processo de discriminação de intervalos de tempo (Sysoeva et al., 2010). No entanto, em outro trabalho mais recente tal associação não foi observada (Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015).

Ao ser removida da fenda sináptica pelo 5HTT, a 5-HT pode ser degradada por enzimas reguladoras. Dentre elas, o gene *MAOA* possui localização no cromossomo X (Xp11.3), sendo um dos membros da família de genes que codificam enzimas mitocondriais que catalisam a desaminação oxidativa. A enzima Monoamina oxidase A (*MAOA*) é crucial para regulação dos níveis das monoaminas, catalizando a desaminação oxidativa dos neurotransmissores DA, 5-HT e norepinefrina (NE). Em especial, *MAOA* tem uma elevada afinidade para 5-HT em detrimento dos outros neurotransmissores, sendo a principal enzima de degradação de 5-HT. O metabolismo de outras monoaminas, tais como a DA, é uma contribuição de outras enzimas tais como catecol-O-metiltransferase e a isoenzima monoamina oxidase B (*MAOB*), que possui 70% de identidade na sequência de aminoácido com *MAOA* (Beaver et al., 2010; Bortolato et al., 2011; Stetler et al., 2014). Por controlar os níveis de 5-HT, diferentes linhas de evidência sugerem que a *MAOA* tem um papel crítico na reatividade emocional e comportamento social (Beaver et al., 2010; Bortolato et al., 2011; Stetler et al., 2014). Em especial, um polimorfismo do tipo VNTR na região promotora do gene foi associado com a expressão da enzima e, conseqüentemente, com os níveis dos neurotransmissores (Eo et al., 2016). O polimorfismo chamado *MAOA*-VNTR contém repetições de 30 pares de base que variam entre 2, 3, 3,5, 4, 5 ou 6 repetições. Tais alelos são divididos em dois grupos, de acordo com a atividade transcricional, resultando em genótipos com alelos com baixa atividade (*L-MAOA*) e com alta atividade (*H-MAOA*) (Voltas et al., 2015). Os alelos de 2, 3 e 5 repetições são reconhecidos como *L-MAOA*. Enquanto os alelos de 3,5 e 4 repetições são conhecidos como *H-MAOA* (Kiive et al., 2014; Stetler et al., 2014; Samochowiec et al., 2015; Voltas et al., 2015).

Variações no gene *MAOA* são altamente relevantes na regulação da química do cérebro. Isso ocorre porque 5-HT é um regulador importante de funções cognitivas e comportamentais. De tal forma, alterações no processo de degradação e reciclagem de substratos serotoninérgicos tem um grande impacto sobre o sistema nervoso central e, especificamente, sobre a regulação cognitiva, comportamental e emocional (González-tapia e Obsuth, 2015). O polimorfismo *MAOA*-VNTR tem sido associado a diferentes fenótipos comportamentais tais como

a agressividade (Samochowiec et al., 2015), ansiedade (Grochans et al., 2014), transtorno bipolar (Amirabadi et al., 2015), TDAH (Liu et al., 2015), comportamento antissocial (González-Tapia e Obsuth, 2015) e dependência de drogas (Saify e Saadat, 2015). Diante disso, a análise de polimorfismo *MAOA-VNTR*, munidos de tarefas que avaliem a percepção temporal e ferramentas que avaliem a atividade cerebral, pode ser um importante meio para entender a neurobiologia das alterações do circuito serotoninérgico no processamento temporal.

2.4. Avaliando o intervalo de tempo: tarefa associada à eletroencefalografia e aos dados genéticos

A análise da percepção temporal requer mecanismos artificiais que estimulem o processamento temporal. Mesmo que tarefas virtuais simples possam não refletir a complexidade das tarefas cotidianas (Matthews e Meck, 2014), elas são importantes para isolar etapas cruciais do processamento temporal como a memória e tomada de decisão (van Rijn et al., 2011; Ng, Tobin e Penney, 2011). Podemos avaliar a percepção do tempo por meio de três tarefas constantemente relatadas: (1) estimativa de tempo, em que é apresentado um estímulo que dura um intervalo de tempo e posteriormente cessa, e o sujeito dá uma estimativa da duração do estímulo em unidades de tempo; (2) a produção do tempo, em que é especificado um intervalo de tempo em unidades e o sujeito deve produzir este intervalo; (3) a reprodução de tempo, em que um estímulo é apresentado dentro de um intervalo de tempo, e o sujeito tenta o reproduzir no mesmo intervalo, e (4) discriminação de duração, em que tipicamente dois intervalos de tempo de quase igual comprimento são apresentados sucessivamente, e o sujeito seleciona aquele que foi mais longo ou curto (Wackermann e Ehm, 2006, Thönes e Oberfeld, 2015). Dentre estas tarefas, a estimativa de tempo tem sido amplamente empregada para avaliação da percepção do tempo (Dilling e Rabin, 1967; Bech, 1975; Bschor et al., 2004; Thönes e Oberfeld, 2015).

Os indivíduos podem realizar as tarefas concomitante a métodos de avaliação da atividade cerebral, como a ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês *Functional Magnetic Resonance Imaging*) ou eletroencefalografia (EEG). A

EEG é gravada a partir do couro cabeludo humano e fornece uma poderosa ferramenta não invasiva para o estudo dos mecanismos cerebrais de atenção e processamento de informação (Pinheiro et al., 2016). O registro da EEG reflete uma soma instantânea de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios dos neurônios, em especial das células piramidais (Ng e Penney, 2014). Essa gravação de atividade cerebral em seres humanos fornece uma medida sensível da função cerebral em curso durante estado de repouso e durante as tarefas sensoriais e cognitivas. Em contraste com os métodos de neuroimagem, como o 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 a data, estas medidas eletrofisiológicas da função do cérebro continuam sendo o método mais valioso para estudar os fenômenos sensoriais, motores e cognitivas e como eles se desenrolam no sistema nervoso humano (para revisão, Lenartowicz e Loo, 2015). Dessa forma, a EEG vem sido aplicada no estudo dos mecanismos cerebrais do processamento temporal em variados trabalhos (van Rijn et al., 2011; Ng, Tobin e Penney, 2011; Lindbergh e Kieffaber, 2013; Ng e Penney, 2014; Kononowicz, Sander e van Rijn, 2015).

Uma EEG típica em seres humanos requer várias repetições do ensaio de cada uma das condições experimentais, de tal modo que isole o mecanismo cognitivo de interesse e sejam eliminados os mecanismos que não interessam ao experimento, os chamados ruídos (Ng e Penney, 2014). Na EEG, as faixas de frequências clássicas, da menor para a maior frequência, mais comumente estudados são: delta (0,1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-30 Hz) e gama (> 30 Hz). A diferença entre a atividade alfa esquerda e direita sobre CPF no registro de EEG é denominado assimetria frontal. Os investigadores ligaram primeiramente aos testes padrões do processamento da emoção há décadas. A assimetria EEG frontal pode ser registrada durante o estado de repouso e em condições de tarefa (Smith et al., 2017). Apesar do significado da assimetria frontal como um correlato biológico das tendências comportamentais e estilo afetivo e como um marcador para estados patológicos, pouco se sabe sobre as influências genéticas subjacentes à assimetria frontal (Gao et al., 2009).

As características eletrofisiológicas de indivíduos são afetadas por genes que controlam ou modulam uma variedade de neurotransmissores e outros fatores biológicos (Lenartowicz e Loo, 2015). Na última década, houve notável desenvolvimento nas áreas de neurociências e genética, o que facilitou a pesquisa em psicofisiologia genética, um campo interdisciplinar na intersecção da psicofisiologia e da genética humana. Para os psicofisiologistas, a pesquisa genética pode revelar as fontes causais da variabilidade individual nas respostas neurofisiológicas. Para os geneticistas comportamentais e psiquiatras, a genética associada a psicofisiologia pode proporcionar fenótipos intermediários que podem ajudar a preencher a lacuna entre genes e comportamentos complexos, tais como traços de personalidade, psicopatologias e a percepção do tempo. Assim, técnicas moleculares vêm permitindo a medição direta da variação do DNA e houve explosão de estudos que tentam associar características psicofisiológicas com variantes polimórficas de vários genes "candidatos" que, presumivelmente, desempenham um papel central no funcionamento do sistema nervoso (para revisão, Anokhin, 2015). Diante disso, delinear como os polimorfismos modulam aspectos cognitivos importantes, como a percepção do tempo, é importante para entender a neurobiologia das diferenças interindividuais durante o processamento temporal e isso pode ajudar o entendimento e a formulação de intervenções em patologias que ocorrem o prejuízo da temporização. Assim, sugerimos que o polimorfismo *MAOA-VNTR* pode contribuir para alterações dos padrões corticais da assimetria da banda alfa na percepção temporal em tarefas de estimativa de tempo e que isso se relaciona com a variação no desempenho da atividade.

3. METODOLOGIA

3.1. Seleção dos sujeitos e critérios de elegibilidade

Foram selecionados 97 indivíduos de 18 a 32 anos ($22 \pm 1,5$) devido a influência de idades superiores e inferiores a esta faixa na percepção do tempo (Turgeon et al., 2016). Assim como, em virtude das diferenças relatadas na percepção do tempo e nos padrões de atividade cortical relacionadas ao sexo, foram selecionados apenas indivíduos do sexo masculino (Deakin e Exley, 1979; Bartholomew et al., 2015). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). Todos os participantes são destros, o que foi determinado pelo Inventário de Edinburgh (Oldfield, 1971) (Anexo 1), com a finalidade de homogeneizar os padrões corticais relacionados à lateralidade hemisférica (Quaedflieg et al., 2016). Indivíduos que autodeclaram portadores de transtornos neuropsiquiátricos tais como esquizofrenia e epilepsia não foram selecionados (Sand, Bjørk e Vaaler, 2013). Além disso, também relacionado a mudanças no padrão de funcionamento cerebral, não foram incluídos na pesquisa sujeitos tabagistas (Jaworska et al., 2011), sujeitos que consumiram produtos com cafeína 10 horas antes do experimento (Siepmann e Kirch, 2002), ou que consumiram álcool etílico 24 horas antes do experimento (Courtney e Polich, 2010), além de usuários de outras drogas psicotrópicas tais como antidepressivos, estimulantes e ansiolíticos (Détári et al., 1999). Devido a necessidade de observar os estímulos na tela e responder a tarefa, foram selecionados indivíduos sem comprometimento visual alto ou dos membros superiores. Foram excluídos sujeitos com dificuldade de se manterem acordados ou que se movimentem muito durante a captação do sinal da EEG.

3.2. Tarefa de estimativa de tempo e obtenção dos dados comportamentais

Foi realizada a tarefa de estimativa de tempo em dois blocos, cada um com 10 trilhas e cada trilha composta de 4 estímulos de 1, 4, 7 e 9s. Durante a tarefa, o *software* orientou o participante a apertar a tecla *enter*, após isso foi apresentado um círculo amarelo no monitor frente ao indivíduo, com duração randomizada entre 1, 4, 7 ou 9s. Os indivíduos foram orientados oralmente a não contabilizar a duração

do intervalo de tempo enquanto o estímulo for apresentado. Em seguida, os indivíduos estimaram (digitaram no teclado) o tempo em que o estímulo permaneceu na tela e em seguida apertaram o *enter* novamente, iniciando outro ciclo (Figura 6). O resultado da estimativa do tempo foi analisado por intermédio de um programa que registra em formato .txt o intervalo de tempo alvo apresentado. O programa também permite a marcação do momento que o participante inicia e termina a tarefa de estimativa do tempo com a finalidade de extrair a época da EEG dois segundos antes da tarefa para cada intervalo de tempo alvo apresentado. Os dados relacionados com o início do estímulo visual até o término da estimativa do tempo foram transformados em medidas que representam o valor do erro absoluto (o módulo da diferença entre a estimativa subjetiva do tempo e a duração alvo) e o erro relativo (a divisão do erro absoluto pelo tempo objetivo).

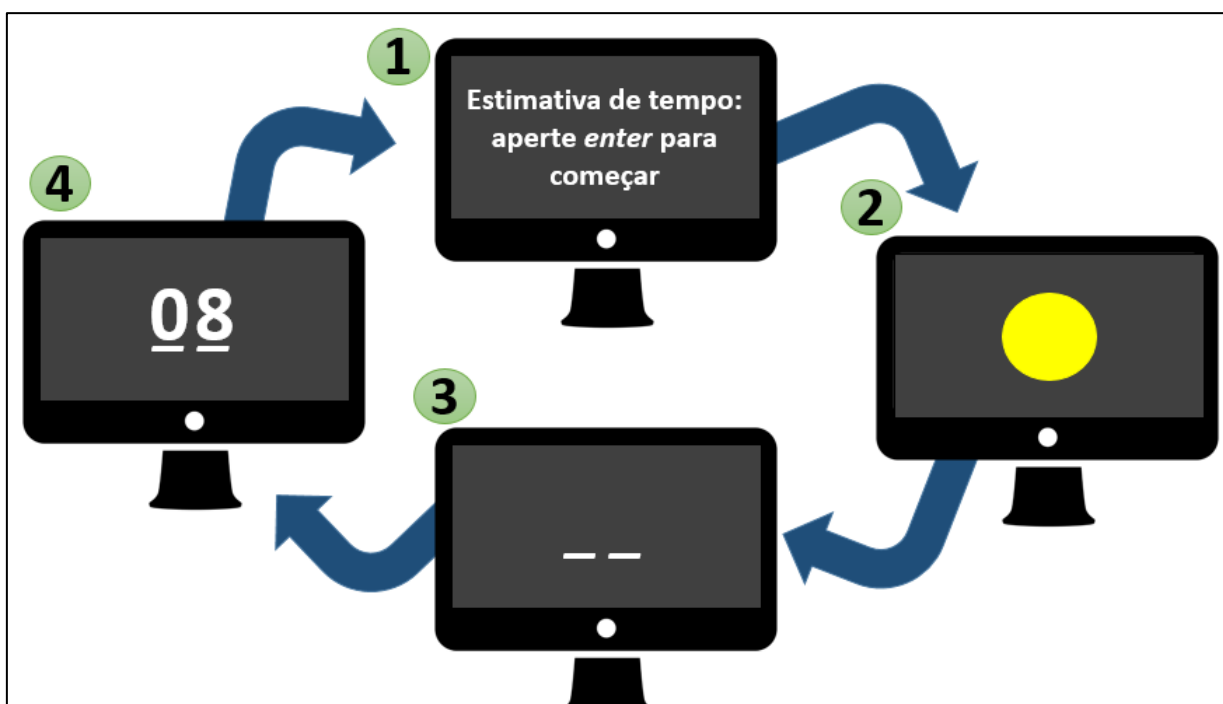


Figura 6: Sequência apresentada ao sujeito durante tarefa de estimativa de tempo.

3.3. Obtenção do sinal Eletroencefalográfico durante a tarefa de percepção do tempo

O sinal eletroencefalográfico, concomitante à realização da tarefa, foi captado em uma sala preparada com isolamento acústico e elétrico (Figura 7). Durante a aquisição do sinal as luzes foram reduzidas. O participante permaneceu sentado confortavelmente em uma cadeira com suporte para os braços a fim de minimizar os artefatos musculares durante a captação do sinal de EEG. Para a captação dos sinais da EEG foi utilizado o aparelho *Braintech 3000* (EMSA - Instrumentos Médicos, Brasil), sistema que utiliza uma placa conversora analógica digital (A/D) de 21 canais com resolução de 12 bits, colocada em um *slot* ISA de um Pentium III – com um processador de 750 Hz. Quanto aos eletrodos, foi utilizada uma touca de *nylon* com prefixação do sistema internacional 10-20, incluindo os eletrodos de referência biauricular. O tamanho da touca utilizada foi de acordo com o perímetro craniano de cada sujeito. O *software* para aquisição é denominado EEG - Captação (Emsa-DELPHI 5.0). O sinal adquirido em um determinado eletrodo é resultante da diferença entre o potencial elétrico dele no escalpo e a referência pré-estabelecida. Foram verificados os níveis de impedância de cada eletrodo e consideramos adequados impedâncias menores que 5Ω . 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.). Parâmetros do EEG foram reduzidos a diferentes períodos, de acordo com o intervalo de tempo. As análises das modificações corticais foram realizadas para os tempos de 1, 4, 7 e 9s.

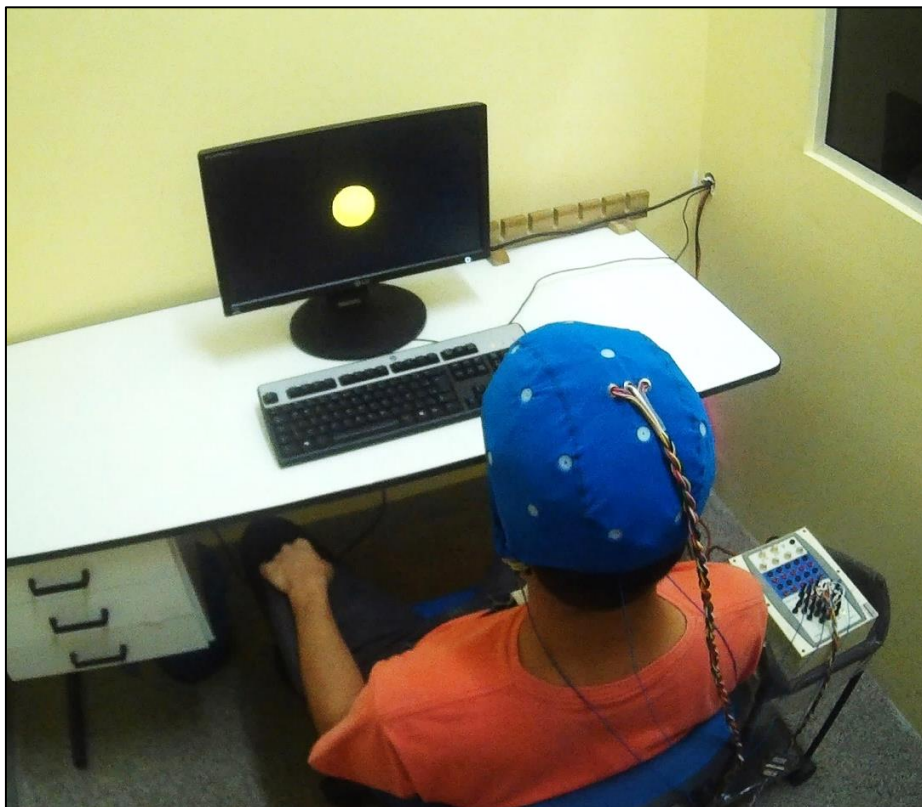


Figura 7: Voluntário da pesquisa sendo apresentado ao estímulo.

3.3.1. Processamento dos dados dos sinais eletrofisiológicos

A análise dos dados eletroencefalográfico foi realizada no programa EEGLAB/MATLAB. Os dados contidos nas épocas foram filtrados em bandas de passagem (0,1 a 100 Hz) e, a seguir, foram inspecionados visualmente visando a detecção de artefatos. Sinais contaminados por artefatos musculares e movimentos oculares foram excluídos da análise utilizando-se um critério de rejeição de ± 100 μV em qualquer canal. Em seguida, foi aplicada a Análise de Componentes Independentes (ICA, *Independent Component Analysis*), rotina contida no *software* EEGLAB, para remover outras possíveis fontes de artefatos, como suor e tensão muscular. 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. A assimetria do CPF foi analisada por meio do seguinte cálculo: $\text{HE-HD}/\text{HE+HD}$. Sendo HD o espectro da banda alfa nos eletrodos no hemisfério direito e HE o espectro da banda alfa do seu eletrodo pareado no hemisfério esquerdo. As assimetrias foram obtidas dos eletrodos Fp1-Fp2, referente ao córtex pré-frontal

anterior (CPFA); F3-F4, referente ao CPFDL; e F7-F8, referente ao córtex pré-frontal ventro-lateral (CPFVL).

3.4. Coleta do material biológico (sangue periférico) para extração do DNA

A coleta sanguínea foi realizada após o término da captação do sinal eletroencefalográfico seguindo as normas da Associação Nacional de Biossegurança (ANBIO). Foram estudadas amostras de DNA de leucócitos de sangue periférico. Basicamente, esse processo de extração consiste na lise das membranas celulares, com a liberação do DNA, e posterior separação do DNA dos componentes proteicos (Lahiri e Nurnberger, 1991). As amostras de sangue periférico foram submetidas à extração do DNA com o *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega), de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante. A concentração e pureza do DNA foram determinadas por eletroforese em gel de agarose a 0,8%, corado com GelRed®, e em espectrofotômetro, por meio do comprimento de onda de 260 e 280 nm. Em seguida as amostras foram diluídas em água para uma concentração de 50 ng/μL e estocadas em freezer -20°C no laboratório de genética e biologia molecular da Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso por tempo indeterminado.

3.5. Amplificação e análise das regiões polimórficas

O polimorfismo *MAOA-VNTR* foi examinado utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR). Foram utilizados os seguintes iniciadores *forward*: 5'-CGG-CCT-AGA-GTC-ACT-TCT-CC-3' e *reverse*: 5'-CTG-TAG-GAG-GTG-TCG-TCC-AAG-3'. Foram utilizadas as seguintes condições: DNA (0,6 μL), 0,5 μL de cada iniciador (0,4 μM), 3,4 uL de cada desoxirribonucleótido-trifosfato (dNTP), 0,2 μL de Taq (1 U), 1,5 μL de Tampão (Tris-HCl 10 mM/ pH 8,5, 50 mM de KCl), 0,4 uL MgCl₂ (1,5 μL) e 6,1 μL de Água estéril. A PCR para os polimorfismos do gene *MAOA* foi realizada em termociclador (AmpliTerm) de acordo com os passos listados na Tabela 1. Os produtos de amplificação (3 μL) foram separados por eletroforese em gel de poliacrilamida (10%) numa corrente de 140 Volts por 4 horas. As repetições foram visualizadas por coloração com GelRed®. São esperados possíveis 6 alelos para o polimorfismo *MAOA-VNTR* com 30 bp: 2 repetições

(345pb), 3 repetições (375 pb), 3,5 repetições (390 pb), 4 repetições (405 pb) e 5 repetições (435 pb) e 6 repetições (465 pb) (Figura 8).

Tabela 1. Programa para amplificação da variação *MAOA VNTR*

| Passos | Temperatura | Tempo | Ciclos |
|----------------------|-------------|---------|--------|
| Desnaturação inicial | 95°C | 5 min. | 1x |
| Desnaturação | 95°C | 45 seg. | 34x |
| Anelamento | 57°C | 45seg. | 34x |
| Extensão | 72°C | 45 seg. | 34x |
| Extensão final | 72°C | 5min. | 1x |

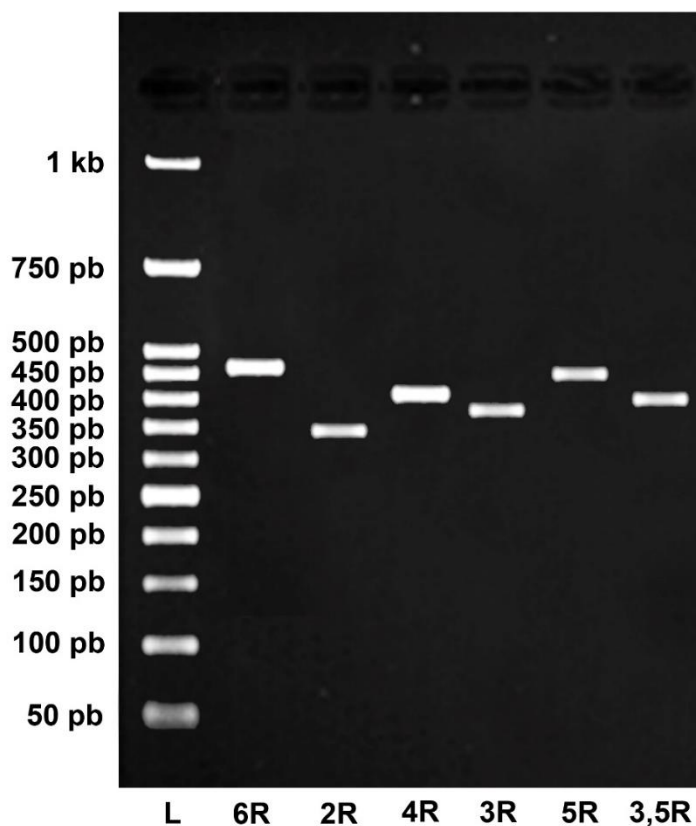


Figura 8: Simulação do padrão de bandas para os alelos do polimorfismo *MAOA-VNTR*.

3.6. Análise estatística

Uma regressão logística binomial foi realizada para determinar associação dos polimorfismos associados a transmissão serotoninérgica com a variável neurofisiológica (assimetria da banda alfa no CPFA, CPFDL e CPFVL) e comportamental para cada intervalo de tempo. Uma análise de variância de dois fatores foi realizada para observar a interação do genótipo com a assimetria de alfa dos quatro tempos para as três regiões. Um teste *t* independente foi realizada para observar as diferenças no erro absoluto e erro relativo para cada tempo entre os genótipos. Para todas as análises do estudo foi considerado o nível de significância de $p \leq 0,05$. A análise foi conduzida utilizando o SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. RESULTADOS

4.1 Resultados genéticos

Da amostra total de 97 sujeitos, foram encontrados os alelos de número de repetição 2 (n=1), 3 (n=35), 3,5 (n=2), 4 (n=57) e 5 (n=2) (Figura 9). Agrupando os alelos que conferem ao gene *MAOA* alta ou baixa expressão, os alelos 2, 3 e 5 foram categorizados como L-*MAOA* (n=38) e os alelos 3,5 e 4 como H-*MAOA* (n=59) como descrito anteriormente (Figura 10).

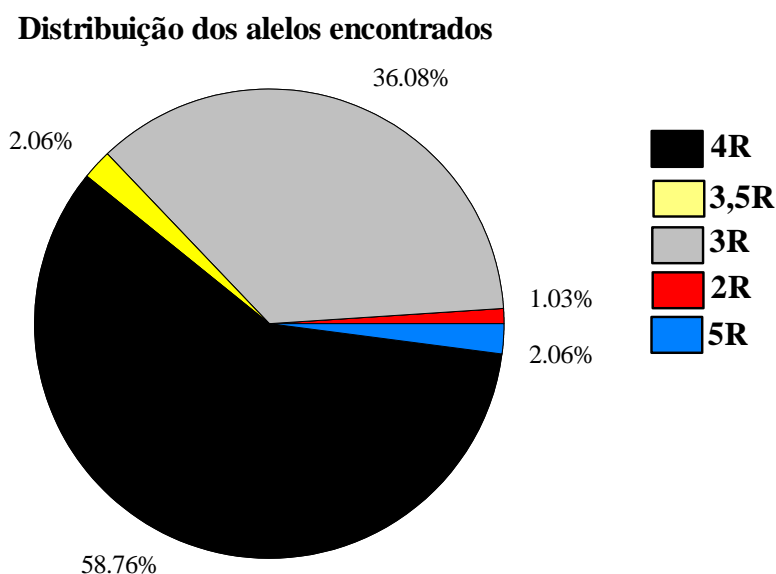


Figura 9: Distribuição dos alelos de *MAOA*-VNTR.

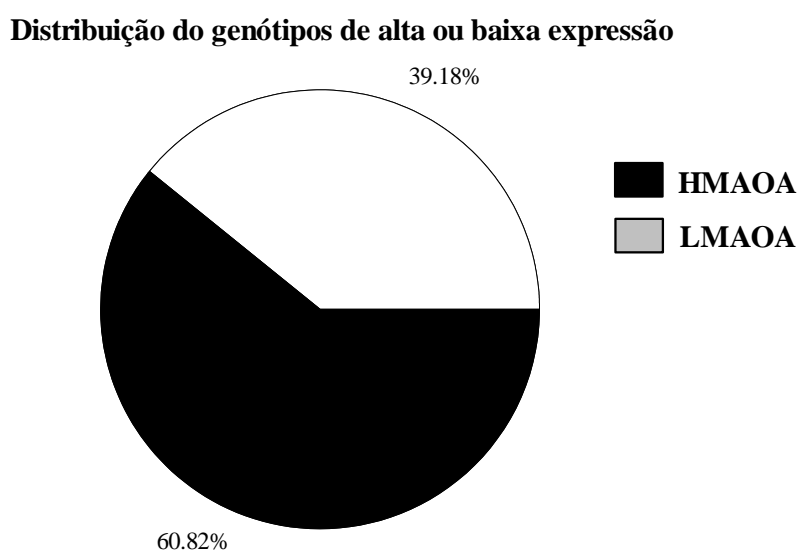


Figura 10: Distribuição dos indivíduos L-*MAOA* ou H-*MAOA*

4.2 Resultados comportamentais

A partir do desempenho dos sujeitos na tarefa para os quatro tempos foi obtido o erro absoluto (o módulo da diferença entre o tempo objetivado e o tempo obtido) e o erro relativo (a divisão do erro absoluto pelo tempo objetivado). Uma regressão logística foi realizada para determinar os efeitos do erro absoluto e erro relativo para cada tempo na probabilidade dos indivíduos apresentarem alelos *MAOA-VNTR* de baixa (*L-MAOA*) ou alta expressão (*H-MAOA*). O modelo de regressão logística foi estatisticamente significativo [$\chi^2(8) = 93,330, p < 0,0005$]. O modelo explicou 6,4% (Nagelkerke R^2) da variação do genótipo. A sensibilidade foi de apenas 21,7% e 93% de especificidade, classificando corretamente 65,1% dos casos. De todos os casos previstos como *H-MAOA*, 66,5% foram corretamente previstos na regressão, enquanto 64,8% dos casos *L-MAOA* foram corretamente previstos. Das 8 variáveis preditoras, apenas o erro absoluto para 1s apresentou-se estatisticamente significativo ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Modelo de regressão para erro durante a tarefa de estimativa de tempo nos quatro tempos

| Erro | Tempo | B | SE | Wald | df | p | Odds Ratio | IC95% para OR | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|----|-------|------------|---------------|--------|
| | | | | | | | | Mínimo | Máximo |
| Absoluto | 1 | -0,365 | 0,108 | 11,510 | 1 | 0,001 | 0,694 | 0,562 | 0,857 |
| | 4 | -0,049 | 0,055 | 0,800 | 1 | 0,371 | 0,952 | 0,856 | 1,060 |
| | 7 | -0,033 | 0,029 | 1,300 | 1 | 0,254 | 0,967 | 0,914 | 1,024 |
| | 9 | 0,030 | 0,021 | 1,978 | 1 | 0,160 | 1,030 | 0,988 | 1,074 |
| Relativo | 1 | 0,187 | 0,104 | 3,259 | 1 | 0,071 | 1,205 | 0,984 | 1,477 |
| | 4 | 0,309 | 0,179 | 2,973 | 1 | 0,085 | 1,362 | 0,959 | 1,935 |
| | 7 | 0,212 | 0,169 | 1,569 | 1 | 0,210 | 1,236 | 0,887 | 1,720 |
| | 9 | 0,027 | 0,170 | 0,026 | 1 | 0,872 | 1,028 | 0,737 | 1,433 |
| Constante | | 0,570 | 0,096 | 35,178 | 1 | 0,000 | 1,769 | | |

Nota: mudança no log. Odds (B), grau de liberdade (df), Intervalo de Confiança (IC)

Um teste t independente foi realizado e mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas para 1s [$t(996,166)=7,135$, $p<0,0005$, $d=0,37$, com erro de 0,038s (IC de 95%, 0,198 a 0,342)]. Os indivíduos L-*MAOA* erraram em média 0,23s mais do que os indivíduos H-*MAOA* para o tempo de 1s (Figura 11).

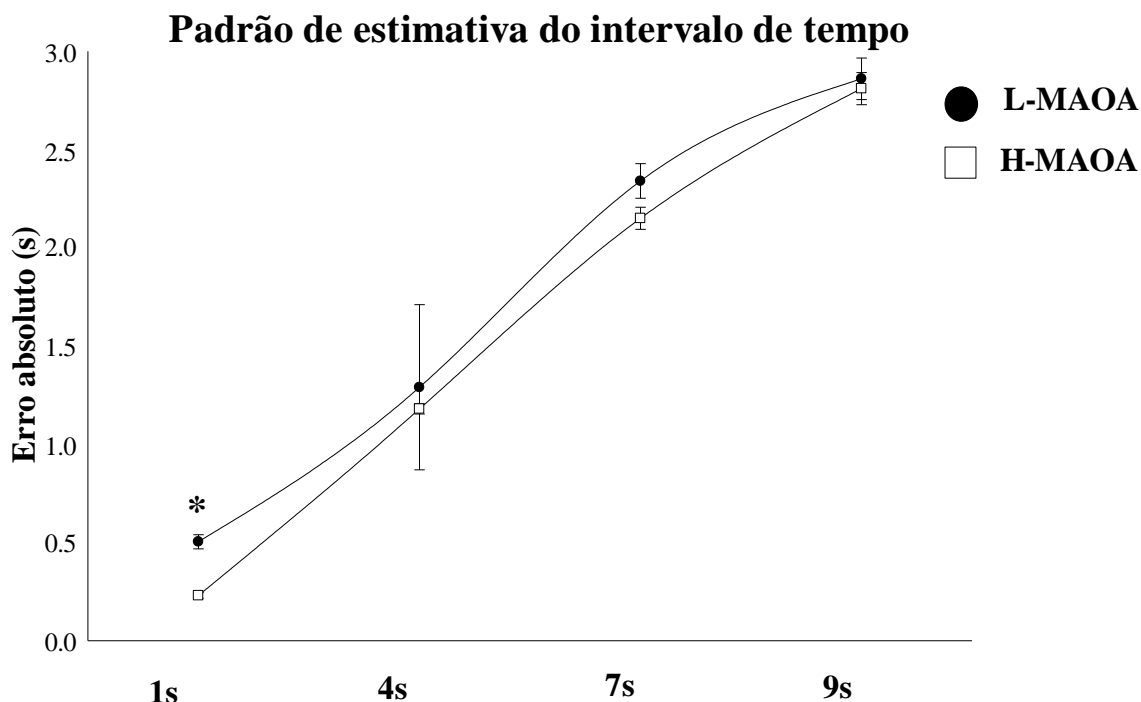


Figura 11: Erro absoluto durante tarefa de estimativa de tempo representados pela média e erro padrão. Asterisco mostra diferença significativa no teste t .

Em relação ao erro relativo, no teste t independente, também foi encontrada diferença significativa entre os grupos para 1s [$t(1012,709)=-7,055$, $p<0,0005$, $d=0,36$, com erro de 0,040s (IC de 95%, -0,368 a -0,2080)] e os indivíduos L-*MAOA* tenderam a subestimar o tempo em uma média de -0,288s em relação aos sujeitos H-*MAOA*. Também houve diferença estatisticamente significativa entre os genótipos para 4s [$t(1320,172)=-5,819$, $p<0,0005$, $d=0,28$, com erro de 0,018s (IC de 95%, -0,14 a -0,070)], sendo os portadores dos alelos L-*MAOA* estimaram o tempo em média -0,106s menor do que os portadores dos alelos de alta expressão. O teste t independente também mostrou diferença significativa para 7s

[$t(1236,363)=-5,122$, $p<0,0005$, $d=0,25$, com erro de 0,020 (IC de 95%, -0,15 a -0,068)], com os indivíduos L-MAOA subestimando o tempo em uma média de -11,07 em comparação aos H-MAOA. Para 9s também foi encontrada diferença entre os genótipos [$t(1503,576)=-4,960$, $p<0,0005$, $d=0,23$, com erro de 0,020s (IC de 95%, -0,139 a -0,060)], com os sujeitos L-MAOA subestimando o tempo em uma média de -0,099 em relação aos indivíduos H-MAOA. A Figura 12 apresenta o desempenho dos participantes na estimativa de tempo para cada tempo com as respectivas diferenças significativas, mostrando que os sujeitos L-MAOA apresentam um menor erro relativo, o que indica uma maior subestimação do tempo.

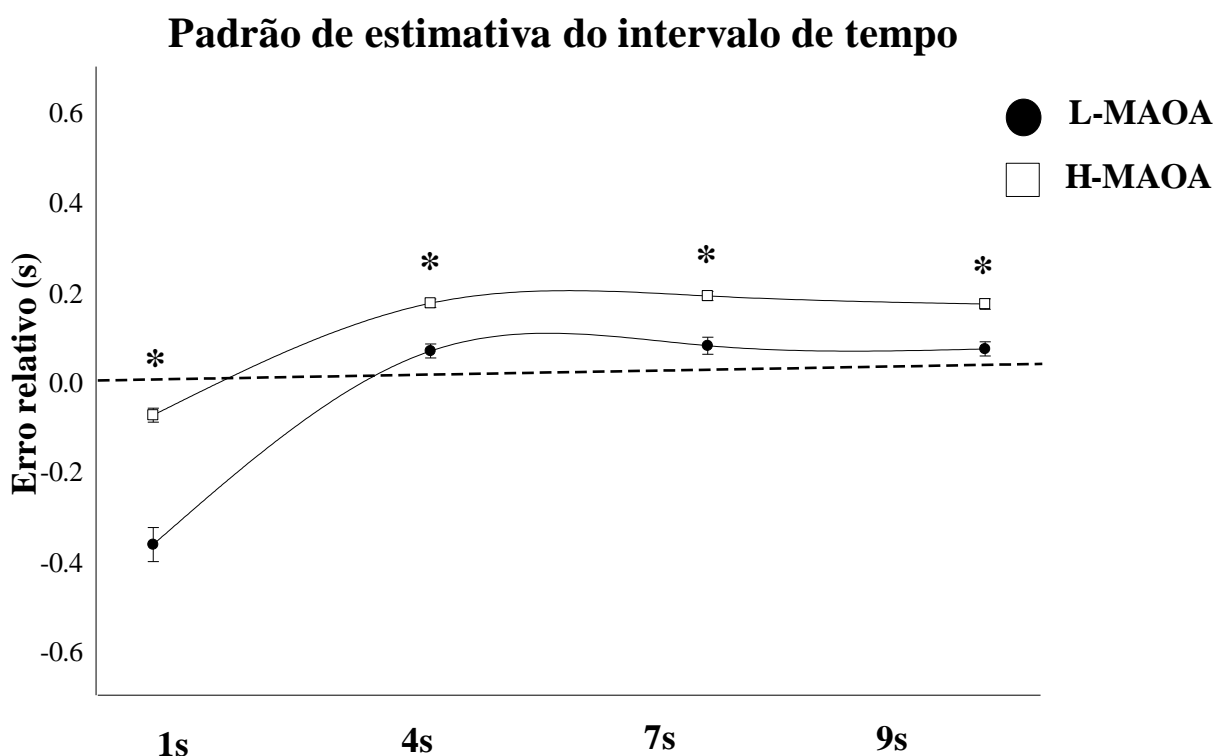


Figura 12: Erro relativo dos participantes durante a tarefa de estimativa de tempo representado pela média e erro padrão. Asterisco mostra diferença significativa no teste t .

4.3 Resultados eletrofisiológicos

Uma regressão logística foi realizada para determinar como a assimetria do CPF durante a tarefa poderia prever genótipo do indivíduo (L-MAOA ou H-MAOA). O modelo de regressão logística foi estatisticamente significativo, $\chi^2(12) = 20,535$, $p=0,05$. O modelo explicou 25,9% (Nagelkerke R^2) da variação do genótipo. A

sensibilidade foi de 55,3% e 79,7% de especificidade, classificando corretamente 70,1% dos casos. De todos os casos previstos como H-MAOA, 63,6% foram corretamente previstos na regressão, enquanto 73,4% dos casos L-MAOA foram corretamente previstos. Das 12 variáveis preditoras, apenas a assimetria do córtex pré-frontal anterior (CPFA) no tempo de 7s foi estatisticamente significativa, $p=0,05$. Quanto maior a assimetria no CPFA em 7s, maior foi a probabilidade do indivíduo ser L-MAOA (Tabela 3).

Tabela 3. Modelo de regressão para assimetria da banda alfa durante a tarefa de estimativa de tempo nos quatro tempos.

| Tempo | Área | B | SE | Wald | df | p | Odds Ratio | IC95% para OR | |
|-----------|--------|--------|-------|-------|----|-------|------------|---------------|----------|
| | | | | | | | | Mínimo | Máximo |
| 1s | CPFA | -0,232 | 2,042 | 0,013 | 1 | 0,910 | 0,793 | 0,014 | 43,411 |
| | CPFDL | 1,832 | 1,751 | 1,094 | 1 | 0,296 | 6,243 | 0,202 | 193,059 |
| | CPFVL | 0,857 | 1,347 | 0,405 | 1 | 0,524 | 2,356 | 0,168 | 33,006 |
| 4s | CPFA | -2,705 | 1,902 | 2,023 | 1 | 0,155 | 0,067 | 0,02 | 2,780 |
| | CPFDL | 4,097 | 2,441 | 2,817 | 1 | 0,093 | 60,18 | 0,503 | 7203,463 |
| | CPFVL | 2,904 | 1,780 | 2,661 | 1 | 103 | 18,23 | 557 | 597, 235 |
| 7s | CPFA | 6,880 | 2,424 | 8,058 | 1 | 0,05 | 72,53 | 8,411 | 2451,58 |
| | CPFDL | -4,236 | 2,318 | 3,339 | 1 | 0,068 | 0,014 | 0,000 | 1,360 |
| | CPFVL | -1,582 | 1,535 | 1,061 | 1 | 0,303 | 0,206 | 0,10 | 4,168 |
| 9s | CPFA | 0,466 | 1,589 | 0,086 | 1 | 0,769 | 1,594 | 0,071 | 4,168 |
| | CPFDL | -0,744 | 2,465 | 0,091 | 1 | 0,763 | 0,475 | 0,004 | 59,580 |
| | CPFVL | -0,927 | 1,538 | 0,363 | 1 | 0,547 | 0,396 | 0,019 | 8,070 |
| | Const. | -0,532 | 0,707 | 0,568 | 1 | 0,451 | 0,587 | | |

Nota: Córtex pré-frontal anterior (CPFA): eletrodos Fp1 e Fp2; Córtex pré-frontal dorso-lateral (CPFDL): eletrodos F3 e F4; Córtex pré-frontal ventro-lateral (CPFVL): eletrodos F7 e F8.

Uma ANOVA de dois fatores foi realizada para observar o efeito do genótipo (L-MAOA ou H-MAOA) sobre a assimetria da banda alfa durante a estimativa de 1s nas seguintes áreas: CPFA, CPFDL e CPFVL. Não foi encontrada interação

estatisticamente significativa entre o genótipo e os resultados eletrofisiológicos, $p=0,105$. No entanto, foi encontrado efeito principal para as áreas [$f(2, 1,964)=5,070, p=7,025, \eta^2$ parcial = 0,069]. A assimetria da banda alfa no CPFVL em 1s apresentou uma média significativamente maior do que em CPFA [(95%, 0,025 a 0,143), $p=0,002$] e CPFVL [(95%, 0,007 a 0,128), $p=0,024$]. O que representa que a predominância à esquerda no espectro da banda alfa foi maior no CPFVL do que nas demais áreas. Uma ANOVA de dois fatores também foi realizada para observar o efeito do genótipo de *MAOA* sobre a assimetria da banda alfa durante a estimativa de 4s no CPFA, CPFDL e CPFVL. Não foi encontrada interação estatisticamente significativa entre os alelos de baixa e alta expressão e a assimetria da banda alfa, $p=0,446$. Porém, foi encontrado efeito principal para as áreas [$F(2, 1,938)=4,342, p=0,015, \eta^2$ parcial = 0,044]. A assimetria da banda alfa no CPFVL apresentou uma média significativamente maior do que em CPFDL [(95%, 0,015 a 0,127), $p=0,008$], o que mostra uma maior predominância hemisférica a direita do CPFVL em relação ao CPDL no espectro da banda alfa.

Para a estimativa de 7s, também foi realizada uma ANOVA de dois fatores com a finalidade de observar o efeito do genótipo de *MAOA* sobre a assimetria da banda alfa no CPFA, CPFDL e CPFVL. Não foi encontrada interação estatisticamente significativa entre os alelos de alta ou baixa expressão e a assimetria da banda alfa, $p=0,877$. Contudo, foi encontrado efeito principal para área [$F(2, 1,913)=8,155, p=0,001, \eta^2$ parcial = 0,079]. A assimetria da banda alfa no CPFVL apresentou uma média significativamente maior do que em CPFDL [(95%, 0,027 a 0,127), $p=0,001$] e em CPFA [(95%, 0,011 a 0,121), $p=0,012$], o que mostra que ocorreu uma maior predominância hemisférica da banda alfa à direita do CPFVL em relação ao CPDL. Para a estimativa de 9s, também foi realizada uma ANOVA de dois fatores com a finalidade de observar o efeito do genótipo de *MAOA* sobre a assimetria da banda alfa no CPFA, CPFDL e CPFVL. Também não foi encontrada interação estatisticamente significante entre os alelos de alta ou baixa expressão e a assimetria da banda alfa, $p=0,481$. Contudo, foi encontrada efeito principal para área [$F(2, 1,903)=5,07, p=0,008, \eta^2$ parcial = 0,051]. A assimetria da banda alfa no CPFVL apresentou uma média significativamente maior do que em CPFDL [(95%, 0,018 a 0,126), $p=0,005$] e em CPFA [(95%, -0,058 a 0,074),

$p=0,027$]. Isso é consistente com os resultados dos demais tempos durante a tarefa, que também apresentaram uma maior predominância hemisférica da banda alfa à direita do CPFVL em comparação às outras áreas. Além disso, para 9s, também foi possível observar uma aumento significativo da assimetria do CPFA em relação ao CPFDL [(95%, 0,003 a 0125), $p=0,036$] (Figura 13).

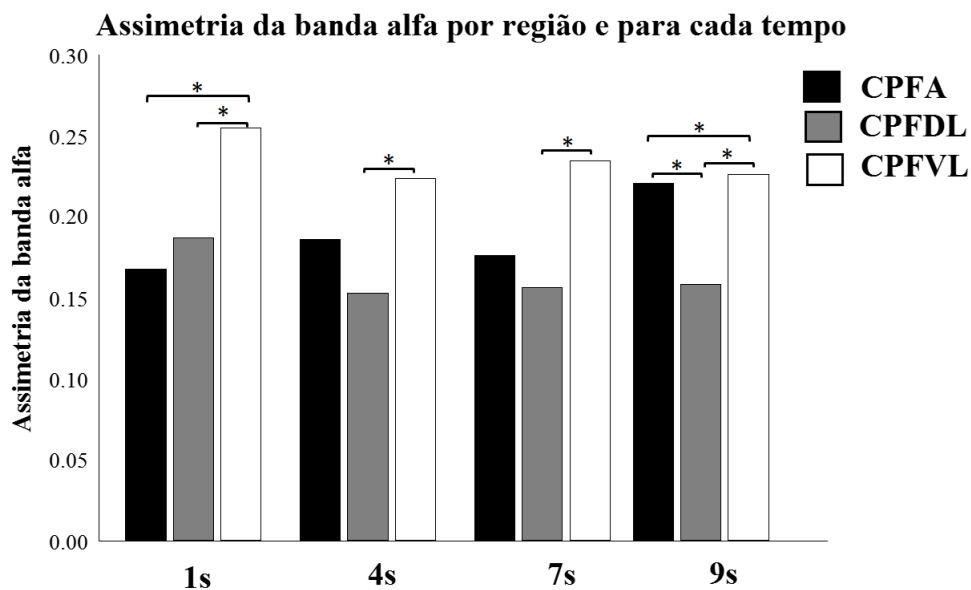


Figura 13: atividade da assimetria entre as regiões corticais durante a tarefa de estimativa do tempo. Nota: variável dependente: assimetria da banda alfa e variável independente: 1s, 4s, 7s e 9s apresentados pela média \pm desvio padrão.

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho buscamos encontrar como o desempenho durante uma tarefa de estimativa de tempo para quatro intervalos diferentes (1, 4, 7 e 9s) e a lateralidade do funcionamento do CPF durante a tarefa podem se relacionar e diferir diante da presença dos alelos L-MAOA ou H-MAOA. Como esperado, os alelos de 3 e 4 repetições (Figura 10) foram mais representativos na nossa amostra, em concordância com a análise de diferentes populações (Stetler et al., 2014; Samochowiec et al., 2015; Voltas et al., 2015). O quanto os indivíduos erraram em 1s e a assimetria do CPFVL em 7s mostraram-se como condições concordantes com o genótipo de MAOA-VNTR. Os indivíduos L-MAOA diferiram significativamente no erro absoluto em comparação aos indivíduos H-MAOA, tendendo aos portadores dos alelos de baixa expressão errarem mais em 1s. Os indivíduos L-MAOA também subestimaram mais o tempo nas quatro tarefas. Todos os sujeitos, para os quatro tempos, apresentam uma maior atividade da banda alfa voltada para o hemisfério esquerdo no CPA, CPFDL e CPFVL, o que indica que, durante a estimação do tempo, a atividade cortical do hemisfério direito para as três áreas foi maior. Destas, o CPFVL se destacou com maior atividade da banda alfa à esquerda e o CPFDL com a menor assimetria.

5.1. Discussão dos resultados comportamentais

O erro absoluto, isto é, a diferença entre o tempo que foi estimado e o tempo exato, segue propriedade escalar para ambos os genótipos, aumentando proporcionalmente com a média dos intervalos (Figura 12), o que é consistente com outros resultados que apontam que, quanto maior o intervalo, maior o erro do mesmo (Bangert et al., 2011; Merchant, Harrington e Meck, 2013; Fayolle et al., 2015). Na regressão logística, o erro absoluto da tarefa de estimativa de tempo mostrou estatisticamente significativo para predição do genótipo de MAOA-VNTR somente para o tempo de 1s. Assim, o quão os indivíduos erraram no intervalo de 1s mostrou estar associado com a presença dos alelos L-MAOA, com os indivíduos L-MAOA tendo uma média de erro significativamente maior. Essa diferença de associação entre 1s e os demais intervalos (4, 7 e 9s) não é surpreendente, tendo em vista que intervalos curtos possuem um processamento temporal diferente do

que intervalos mais longos (Lewis e Miall, 2009; Tucci et al., 2014). De fato, os indivíduos podem perceber o tempo em diferentes ordens de magnitude e com diferentes graus de precisão, apesar de não ser claro o momento exato que termina uma ordem de grandeza temporal e inicia outra (Buhusi e Meck, 2005). Intervalos de tempo mais curtos, neste contexto, tendem a ter pouco processamento cognitivo e são mais automáticos, tornando-os mais susceptíveis a variações de acordo com o grau de impulsividade, o que gera resultados mais inconsistentes (Rubia et al., 2009; Rammsayer, Bortner e Troche, 2015). Os indivíduos L-*MAOA* possuem menor expressão da enzima e, conseqüentemente, maior disposição de 5-HT na fenda sináptica, o que leva a mudanças em especial nas conexões cortico-límbicas e contribui para a emergência de comportamento impulsivo (Frydman et al., 2011; Eisner et al., 2017). Isso pode ter contribuído para que na tarefa de estimativa do tempo, os sujeitos L-*MAOA* tenham dado respostas mais variáveis no intervalo de 1s e conseqüentemente errado mais em comparação aos H-*MAOA*.

Apesar de não ser encontrada uma relação significativa do erro relativo para o genótipo na regressão logística, foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (L-*MAOA* e H-*MAOA*), com os indivíduos L-*MAOA* apresentando um menor erro relativo, ou seja, tendendo a subestimar os resultados para os quatro tempos. Partindo do pressuposto que indivíduos L-*MAOA* têm maior tendência ao comportamento impulsivo (Eisner et al., 2017), ao fazer escolhas entre resultados imediatos menores ou maiores, indivíduos impulsivos tendem a preferir o resultado imediato menor com mais frequência do que com participantes mais autocontrolados (Weiner et al., 2016), o que pode explicar uma maior subestimação do tempo em indivíduos L-*MAOA*. Por outro lado, para explicar tais achados dentro da SET, podemos partir de três hipóteses em níveis diferentes: (1) os indivíduos L-*MAOA* possuem uma menor emissão de pulsos pelo marca-passo do que os sujeitos H-*MAOA*, (2) uma menor passagem de pulsos para memória de trabalho em indivíduos L-*MAOA* durante a apresentação de estímulos ou (3) uma dispersão de atenção em indivíduos L-*MAOA*. Partindo do pressuposto (1), os maiores níveis de 5-HT em indivíduos L-*MAOA* poderia indicar uma ação da 5-HT sobre a diminuição de pulsos no acumulador. No entanto, os resultados sobre a participação de 5-HT na velocidade

do relógio são conflitantes (Asgari et al., 2006; Sysoeva et al., 2010; Heilbronner e Meck, 2014). Por exemplo, em um estudo com a administração de fluoxetina em camundongos, um inibidor da recaptação de 5-HT e que conseqüentemente aumenta os níveis do neurotransmissor, não foi observada uma mudança nos picos de respostas temporais, o que não relacionou 5-HT com a velocidade do relógio interno (Heilbronner e Meck, 2014). Por outro lado, em uma tarefa de discriminação de tempo em ratos, alucinógenos agonistas dos receptores 2A e 2C de 5-HT aumentaram a variabilidade do tempo e o ponto de indiferença, o que é consistente com um retardamento do relógio interno (Halberstadt et al., 2016). No entanto, é difícil de supor que os efeitos de agonistas para receptores específicos tenham o mesmo efeito de um aumento global de 5-HT no cérebro promovido por baixa expressão de *MAOA*. Além disso, enquanto medicamentos apresentam efeitos agudos e transitórios, mudanças congênitas em *MAOA* tem efeitos durante o desenvolvimento (Godar et al, 2010).

Seguindo outra linha de pensamento, poderíamos questionar se, como *MAOA* degrada pequenas quantidades de DA, poderia isso ser suficiente para alterar a velocidade do relógio interno, sabido que os níveis de DA são diretamente proporcionais à atividade do marca-passo (Buhusi e Meck, 2002; Lake e Meck, 2013). Sabe-se, entretanto, que *MAOA* tem pouca ação sobre a DA em comparação a 5-HT, em especial em regiões imprescindíveis para a percepção do tempo como o CPF (Beaver et al., 2010; Bortolato et al., 2011; Stetler et al., 2014; Kiive et al., 2014). Além disso, a degradação de DA é representativamente realizada por outras enzimas tais como a catecol-O-metiltransferase e a isoenzima monoamina oxidase B, que possui 70% de identidade na sequência de aminoácido com *MAOA* (Beaver et al., 2010; Bortolato et al., 2011). Mesmo sendo possível uma associação do metabolismo de DA com a expressão de *MAOA*, os portadores L-*MAOA* tenderiam a ter mais transmissão dopaminérgica e conseqüentemente uma maior velocidade do relógio interno, o que os levariam a superestimar os resultados, e não os subestimar, como foi encontrado em nossa pesquisa (Cheng et al., 2006; Balci et al, 2008; Lake e Meck, 2013). No entanto, isso não exclui uma participação indireta da 5-HT inibindo os pulsos dopaminérgicos. Nessa linha de pensamento, a 5-HT em níveis demasiados em indivíduos L-*MAOA*, poderia aumentar a inibição

da liberação de DA por meio de sua ligação com os receptores 2A de 5-HT (Ichikawa et al., 2001; Oyamada et al., 2015). O retardamento da transmissão dopaminérgica pelos receptores 5HT2A, dessa forma, diminuiria a emissão de pulsos no marca-passo, o que explicaria o porquê dos indivíduos L-*MAOA* terem subestimado mais o tempo do que os H-*MAOA*.

Outro ponto importante do funcionamento do modelo do marca-passo-acumulador é a acumulação dos pulsos e sua passagem para a memória de trabalho (2). Em um trabalho com discriminação temporal, Sysoeva et al. (2010) observaram que genótipos caracterizados por uma maior transmissão serotoninérgica (variantes de baixa expressão do transportador de 5-HT) demonstraram uma maior taxa de perda da representação de duração interna durante tarefa de discriminação temporal. Assim, a taxa de perda de representação da duração do estímulo faria com que os mesmos não fossem diferenciados de forma eficiente. Voltando o raciocínio para a atividade de estimativa de tempo, o aumento da taxa de perda poderia levar o indivíduo a estimar o tempo menor do que foi apresentado. De fato, em nossos resultados, os indivíduos que possuem os alelos que conferem maior transmissão de 5-HT (L-*MAOA*) tenderam a subestimar mais o tempo. Enge et al. (2011) também observaram que portadores dos alelos H-*MAOA* apresentaram um controle executivo mais eficiente do desempenho relacionado com a memória de trabalho. De fato, nos nossos achados, os sujeitos H-*MAOA* subestimaram menos o tempo nos quatro tempos e erraram menos em 1s, o que poderia indicar uma menor taxa de perda dos pulsos na memória de trabalho em comparação aos L-*MAOA*.

Partindo para o pressuposto (3) da modulação da atenção, sabe-se que quando o indivíduo faz uma tarefa de percepção do tempo com interferência de distratores, o “interruptor” mediado pela atenção demoraria mais para se fechar e menor pulsos seriam passados para o acumulador, levando a uma subestimação do estímulo apresentado (Rattat et al., 2010; Kroger-Costa, Machado e Santos, 2013). Neste contexto, portadores de L-*MAOA* são reconhecidos por apresentarem uma maior estabilidade de problemas de atenção em comparação aos alelos H-*MAOA* (Zohsel et al., 2015). Ainda, variações em *MAOA* têm sido relacionadas com

a fisiopatologia do TDAH (Bonvicini, Faraone e Scassellati, 2017). Seguindo esse pressuposto, uma maior probabilidade dos indivíduos L-*MAOA* de desviarem o foco de sua atenção do estímulo durante tarefa poderia explicar uma maior subestimação do tempo.

Outra observação importante é que, partindo do princípio de um mecanismo intrínseco comum para a percepção dos quatro intervalos de tempo durante a tarefa de estimativa, intervalos curtos podem influenciar a duração dos intervalos mais longos, levando-os à subestimação (Matthews e Meck, 2014). Os indivíduos L-*MAOA*, de tal forma, por apresentarem um maior erro e subestimação em 1s em comparação aos H-*MAOA*, poderiam perceber os demais intervalos como sendo mais curtos também. Bryce e Bratzke (2016) apresentam que, durante uma tarefa, quando um dos intervalos de tempo é curto, os demais intervalos mais longos podem sofrer uma subestimação. Em contraste, na mesma pesquisa, os intervalos curtos não foram afetados pelos longos (Bryce e Bratzke, 2016). Em nossos resultados, tendo em vista que mediante a uma resposta mais curta em relação ao intervalo de 1s nos indivíduos L-*MAOA*, poderia também ser um ponto de partida para explicação da maior subestimação dos intervalos posteriores.

5.2. Discussão dos resultados eletrofisiológicos

A assimetria da banda alfa das regiões CPFA, CPFDL e CPFVL apresentou resultados maiores que zero durante a tarefa de estimativa de tempo para 1, 4, 7 e 9s. Isso indica que estas áreas durante a percepção dos intervalos de tempo apresentaram maior espectro da banda alfa no hemisfério esquerdo do que no seu correspondente à direita. Tomando como base que a atividade da banda alfa é inversamente proporcional à ativação cortical na região, quanto maior o resultado da assimetria (mais positivo), existe maior atividade cortical no hemisfério direito em comparação ao esquerdo durante a tarefa. Do mesmo modo, quanto menor a assimetria (mais negativa), maior a atividade do hemisfério esquerdo em comparação ao direito (Stecklow, Infantosi e Cagy, 2007; Gao et al., 2009; Nusslock, Walden e Harmon-Jones, 2015; Lattari et al., 2016; Smith et al., 2017). Nossos resultados mostraram maior atividade cortical à direita para todas as três áreas durante os quatro tempos propostos na tarefa como podemos observar pelos

valores maiores que 0. Isso é consistente com outros autores em estudos de neuroimagem, de lesão e com estimulação magnética transcraniana (TMS) que apontam que a atividade do CPF direito é robusta durante a percepção do tempo e necessária para a processamento adequado dos intervalos temporais (Kagerer et al 2002; Alexander et al., 2005; Pouthas et al., 2005;. Vallesi et al., 2007; Bueti, Bahrami e Walsh, 2008; Üstün, Kale e Çiçek, 2017).

Em especial, os CPFDL e CPFVL estão intimamente ligados à memória de trabalho, a qual é crucial para todas tarefas de percepção do tempo (Fang et al., 2017; Dulas e Duarte, 2016). O CPFA tem sido implicada em "operações de ramificação", ou a capacidade de executar tarefas relacionadas a um objetivo, mantendo em memória de trabalho informações relacionadas a um secundário objetivo (Chahine et al., 2015). A memória de trabalho, por sua vez, é um componente inerente da percepção temporal e compartilha de regiões em comum com a percepção do tempo (Lustig, Matell e Meck, 2005). Üstün, Kale e Çiçek (2017) em um trabalho mais recente mostraram que apesar de comuns para memória de trabalho e a percepção do tempo, o CPF apresenta lateralidade diferencial para ambos. Enquanto a percepção do tempo ativa mais o CPF à direita, a memória de trabalho ativa-o mais à esquerda (Üstün, Kale e Çiçek, 2017). Nossos resultados não excluem tais observações, apenas contribui para a observação que a atividade do CPF no hemisfério direito sobrepõe o CPF esquerdo durante o processamento temporal. Acredita-se que esta laterização das funções forneça um eixo para a especialização dos sistemas corticais. Ainda mais interessante, lateralização atípica está presente em distúrbios neuropsiquiátricos, o que torna ainda mais importante a busca de sistemas e tarefas que ajudem a observar melhor essa especialização (Liu et al., 2009).

Diferentes trabalhos já buscaram associar polimorfismos genéticos que alteram a transmissão serotoninérgica com a percepção do tempo (Sysoeva et al., 2010; Bartholomew, Meck e Cirulli, 2015). No entanto nenhum trabalho ainda investigou com a associação do polimorfismo *MAOA-VNTR* com mudanças na assimetria do CPF na percepção do tempo. Se a percepção já apresenta uma atividade lateralizada à direita, é interessante observar se variação genômicas

podem mudar tal assimetria. Curiosamente, a regressão indicou que quanto maior a assimetria do CPFA em 7s, maior a probabilidade de o indivíduo ser L-*MAOA*. Em outras palavras, se o indivíduo tinha maior prevalência da atividade cortical no hemisfério direito do que no esquerdo quando estimava o tempo de 1s, era mais provável que o mesmo fosse portador de um alelo *MAOA-VNTR* de baixa expressão. As demais áreas nos demais tempos não explicaram corretamente as variações genóticas. Considerando que cada indivíduo estimou cada tempo 20 vezes, mesmo agrupando os resultados da assimetria de alfa para cada tempo, o tempo de 1 e 4s, por serem curtos e exigirem menos da cognição, podem não representar durações suficientes para detectar mudanças no padrão de assimetria. Enquanto que o tempo 9s, por ser mais longo, pode apresentar tempo suficiente para mudanças na assimetria associadas a outros fatores que não a atividade de interesse (Smith et al., 2017). O tempo de 7s, desta forma, pode ter representado um tempo intermediário suficiente para detectar a influencia significativa do genótipo na lateralidade do CPFA do indivíduo.

Na tarefa de estimativa de tempo, o sujeito deve manter atenção no estímulo, memorizando a contagem de pulsos para uma resposta em seguida. Partindo desse pressuposto, o CPFA tem sido relacionado com a regulação de falsas memórias no hipocampo (Jeye, Karanian e Slotnick, 2017), com a memória prospectiva (Costa et al., 2013) e se mantem ativo quando o sujeito tem que manter em mente um objetivo concomitante à objetivos secundários, um processo chamado de ramificação cognitiva (Koechlin et al., 1999; Gohil Dippel e Beste, 2016). Para a memória prospectiva, Costa et al. (2013) também encontraram uma participação maior do CPFA direito. Em outro teste de memória de reconhecimento visual de curto prazo, seguida de autoavaliação da confiabilidade das respostas com alta, média ou baixa, o CPFA direito também apresentou maior atividade de acordo com o nível de confiança na resposta (Yokoyama et al., 2010). Indivíduos L-*MAOA*, desta forma, como são mais propensos a ter problemas de atenção (Zohsel et al., 2015), podem requerer maior atividade do CPFA direito para inibir memórias falsas e manter a tarefa de interesse na memória de trabalho em detrimento de distrações internas e externas para expressar um resultado confiante.

Outros polimorfismos associados a variações da atividade serotoninérgica também já mostraram interação com mudanças na assimetria do CPF. Os portadores do alelo curto do polimorfismo 5-HTTLPR do gene do transportador de 5-HT (*SLC6A4*), que confere alta transmissão serotoninérgica, apresentaram uma maior predominância à direita da atividade do CPF, o que os autores apontam como um possível marcador para possíveis patologias como a depressão (Christou et al., 2016). Birsmark et al. (2010) também observaram que os indivíduos homocigotos (GG) para o polimorfismo -1019C/G do gene do receptor 1A de 5HT (*HTR1A*) tinham atividade frontal do hemisfério direito relativamente maior no CPFVL e CPFA, o que também argumentam ser um fator predisponente para psicopatologias. Em associação com nossos resultados, os indivíduos L-*MAOA* apresentaram maior atividade do hemisfério direito do CPA. Além disso, os alelos *MAOA-VNRT* de baixa expressão são conhecidos como de risco para diferentes psicopatologias tais como depressão, comportamento antissocial, agressividade e dependência de drogas (Saify e Saadat, 2015; Samochowiec et al., 2015). De tal modo, além das recorrentes análises da assimetria em repouso, a análise da assimetria durante tarefa de estimativa de tempo poderia fornecer uma nova fonte para análise da associação de mudanças na lateralidade do CPF com alelos de risco para estudo e intervenção em psicopatologias. Tais abordagens são ainda mais importantes porque desvios de especialização hemisférica têm sido associados a uma variedade de doenças e fenômenos diferentes, tais como deficiência de leitura, a esquizofrenia, a gagueira, diferenças entre sexos na habilidade espacial, autismo infantil e dificuldades no desenvolvimento da linguagem (Badzakova-Trajkov, Corballis e Häberling, 2015). Além disso, acredita-se que as diferenças individuais na assimetria do CPF sejam mais pronunciadas durante tarefas do que durante o repouso (Keune et al., 2011). Com isso, sugerimos que a tarefa de estimativa de tempo dentro de tempos intermediários pode se tornar uma medida sensível para detectar essas mudanças de padrão entre indivíduos hábilidos e de risco.

O CPFVL apresentou maior predominância da banda alfa à esquerda, ou seja, com maior ativação cortical do direito em relação ao esquerdo em comparação ao CPFA e CPFDL. O CPFVL direito é pensado para desempenhar um papel crítico na inibição motora (Walther et al., 2011). A natureza da coleta pode ter contribuído

para tal fato, já que é necessário controle motor para evitar movimentos durante a coleta do sinal. Em 9s, a assimetria do CPFDL foi menor (mais próxima de 0) tanto em comparação ao CPFVL quanto ao CPFA, o que indica que atividade inter-hemisférica diferiu menos no CPFDL em comparação a outras áreas. Intervalos de tempo mais longos exigem mais da cognição e memória de trabalho (Tucci et al., 2014), a qual está mais relacionada ao CPFL direito, enquanto o CPFDL esquerdo está mais envolvido com a percepção do tempo si (Üstün, Kale e Çiçek, 2017). De tal modo, as duas regiões podem ter se ativado de forma parecida, deixando a assimetria menos evidente em comparação às outras áreas em 9s.

6. Conclusão

Por ser a principal enzima de degradação de 5-HT, a *MAOA* tem um efeito pleiotrópico sobre diferentes redes neurais e fenótipos cognitivos associados. Isso a torna um candidato em potencial para avaliar o papel de 5-HT em diferentes comportamentos e no funcionamento cerebral. Por meio de tal análise, pudemos constatar que os alelos *MAOA-VNTR* de baixa ou alta expressão podem modular a forma como os indivíduos percebem diferentes intervalos. Além disso, pudemos observar como a especialização hemisférica durante a percepção temporal pode sofrer mudanças de acordo com o genótipo. Tal associação do polimorfismo *MAOA-VNTR* com a mudança da assimetria do CPF é ainda mais importante em virtude da associação cada vez maior de alterações nos padrões de lateralidade funcional do CPF com risco de desenvolver patologias, o que pode fornecer uma análise em potencial para futuros estudos. Além disso, entender como o processamento temporal pode ser modulado por fatores hereditários ligados à transmissão serotoninérgica contribui cada vez mais para o entendimento da participação do 5-HT no relógio interno e envolvimento com alterações anormais na percepção do tempo. No entanto, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas na forma de como marcadores genéticos possam contribuir ainda mais para esse entendimento.

7. Referências

- ALEXANDER, I.; COWEY, A.; WALSH, V. The right parietal cortex and time perception: back to critchley and the zeitraffer phenomenon. **Cogn. Neuropsychol.** v.22, p.306–315, 2005.
- ALLMAN, MJ; MECK, W.H. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. **Brain.** v.135, p.656-77, 2012.
- AMIRABADI, M.R.E. *et al.*: Monoamine Oxidase A Gene Polymorphisms and Bipolar Disorder in Iranian Population. **Iran Red Crescent Med J**, v.17, n.2, 2015.
- ANOKHIN, A.P. Genetic psychophysiology: advances, problems, and future directions. **Int J Psychophysiol.** v.93, n.2, p.173-97, 2014.
- ASGARI, K.; BODY, S.; BAK, V.K.; ZHANG, Z.Q.; RICKARD, J.F.; GLENNON, J.C.; FONE, K.C.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E. Effects of 5-HT_{2A} receptor stimulation on the discrimination of durations by rats. **Behav Pharmacol.** v.17, n.1, p.51-9, 2006.
- BADZAKOVA-TRAJKOV, G.; CORBALLIS, M.C.; HÄBERLING, I.S. Complementarity or independence of hemispheric specializations? A brief review. **Neuropsychologia.** v.93, p.386-393, 2016.
- BALCI, F.; LUDVIG, E.A.; GIBSON, J.M.; ALLEN, B.D.; FRANK, K.M.; KAPUSTINSKI, B.J.; FEDOLAK, T.E.; BRUNNER, D. Pharmacological manipulations of interval timing using the peak procedure in male C3H mice. **Psychopharmacology (Berl).** v.201, n.1, p.67-80, 2008.
- BANGERT, A.S.; REUTER-LORENZ, P.A.; SEIDLER, R.D. Dissecting the clock: understanding the mechanisms of timing across tasks and temporal intervals. **Acta Psychol (Amst).** v.136, n.1, p.20-34, 2011.
- BARTHOLOMEW, A.J.; MECK, W.H.; CIRULLI, E.T. Analysis of Genetic and Non-Genetic Factors Influencing Timing and Time Perception. **PLoS One.** v.10, n.12, 2015.
- BEAVER, K.M.; DELISI, M.; VAUGHN, M.G.; BARNES, J.C. Monoamine oxidase A genotype is associated with gang membership and weapon use. **Compr Psychiatry.** v.51, n.2, p.130-4, 2011
- BECH, P. Depression: influence on time estimation and time experience. **Acta Psychiatr. Scand.** v.51 n.1, p. 42–50. 1975
- BERMUDEZ, M.A.; SCHULTZ, W. Timing in reward and decision processes. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** v.369, n.1637, 2014.
- BISMARK, A.W.; MORENO, F.A.; STEWART, J.L.; TOWERS, D.N.; COAN, J.A.; OAS, J.; ERICKSON, R.P.; ALLEN, J.J. Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry. **Biol Psychol.** v.83, n.2, p.153-8, 2010
- 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

BODY, S.; ASGARI, K.; RICKARD, J.F.; ZHANG, Z.; FONE, K.C.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E. Effects of quipazine and m-chlorophenylbiguanide (m-CPBG) on temporal differentiation: evidence for the involvement of 5-HT_{2A} but not 5-HT₃ receptors in interval timing behaviour. **Psychopharmacology (Berl)**. v.181, n.2, p.289-98, 2005.

Bonvicini, C.; Faraone, S.V.; Scassellati, C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **World J Biol Psychiatry**, v.18, p.1-52, 2017

BORTOLATO, M.; CHEN, K.; GODAR, S.C.; CHEN, G.; WU, W.; REBRIN, I.; FARRELL, M.R.; SCOTT, A.L.; WELLMAN, C.L.; SHIH, J.C.. Social deficits and perseverative behaviors, but not overt aggression, in MAO-A hypomorphic mice. **Neuropsychopharmacology**. v.36, n.13, p.2674-88, 2011.

BSCHOR, T.; ISING, M.; BAUER, M.; LEWITZKA, U.; SKERSTUPEIT, M.; MULLER-OERLINGHAUSEN, B.; BAETHGE, C. Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects. **Acta Psychiatr. Scand**. v.109, n.3, p.222–229, 2004.

BRYCE, D.; BRATZKE, D. Multiple timing of nested intervals: Further evidence for a weighted sum of segments account. **Psychon Bull Rev**. v.23, n.1, p.317-23, 2016

BUETI, D.; BAHRAMI, B.; WALSH, V. Sensory and association cortex in time perception. **J. Cogn. Neurosci**. v.20, p.1054–1062, 2008

BUHUSI, C.V.; MECK, W.H. Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. **Behav Neurosci**. v.116, n.2, p.291-7, 2002.

BUHUSI, C.V.; MECK, W.H. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. **Nat Rev Neurosci**. v.6, n.10, p.755-65, 2005.

CARTER, O.L.; PETTIGREW, J.D.; HASLER, F.; WALLIS, G.M.; LIU, G.B.; INFERNO, D.; VOLLENWEIDER, F.X. Modulating the rate and rhythmicity of perceptual rivalry alternations with the mixed 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} agonist psilocybin. **Neuropsychopharmacology**. v.30, n.6, p.1154-1162, 2005.

CASELLI, L.; IABOLI, L.; NICHELLI, P. Time estimation in mild Alzheimer's disease patients. **Behav Brain Funct**. v.28, 2009

CEVIK, MO. Effects of methamphetamine on duration discrimination. **Behav Neurosci**. n.117, v.4, p774-84, 2003.

CHAHINE, G.; DIEKHOF, E.K.; TINNERMANN, A.; GRUBER, O. On the role of the anterior prefrontal cortex in cognitive 'branching': An fMRI study. **Neuropsychologia**. v.77, p.421-9, 2015

CHENG, R.K.; MACDONALD, C.J.; MECK, W.H. Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: implications for neurobiological models of interval timing. **Pharmacol Biochem Behav**. v.85, n.1, p.114-22, 2006.

CHRISTOU, A.I.; ENDO, S.; WALLIS, Y.; BAIR, H.; ZEEGERS, M.P.; MCCLEERY, J.P. Variation in serotonin transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR) short/long

genotype modulates resting frontal electroencephalography asymmetries in children. **Dev Psychopathol**;v.28, n.1, p239-50, 2016.

COSTA, A.; OLIVERI, M.; BARBAN, F.; BONNÌ, S.; KOCH, G.; CALTAGIRONE, C.; CARLESIMO, G.A. The right frontopolar cortex is involved in visual-spatial prospective memory. **PLoS One**. v.8, n.2, 2013.

COULL, J.T.; CHENG, R.K.; MECK, W.H. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. **Neuropsychopharmacology**. v.36, n.1, p.3-25, 2011.

COULL, J.T.; NAZARIAN, B.; VIDAL, F. Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. **J Cogn Neurosci**. v.20, n.12, p.2185-97, 2008.

COULL, J.T. et al.: Dopamine Precursor Depletion Impairs Timing in Healthy Volunteers by Attenuating Activity in Putamen and Supplementary Motor Area. **The Journal of Neuroscience**, v.47, n.3, p.16704-16715, 2012.

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.

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.

DÉTÁRI, L.; SZENTGYÖRGYI, V; HAJNIK, T.; SZÉNÁSI, G.; GACSÁLYI, I.; KUKORELLI, T. Differential EEG effects of the anxiolytic drugs, deramciclone (EGIS-3886), ritanserin and chlordiazepoxide in rats. **Psychopharmacology (Berl)**. v.142, n.3, p.318-26, 1999.

DILLING, C.A.; RABIN, A.I. Temporal experience in depressive states and schizophrenia. **J. Consult. Psychol**. v.31, n.6, p.604–608, 1967.

DROIT-VOLET, S.; BERTHON, M. Emotion and Implicit Timing: The Arousal Effect. **Front Psychol**. v.14; n.8:, 2017.

DROIT-VOLET, S.; GIL, S. The emotional body and time perception. **Cogn Emot.**, v.30, p.1-13, 2015.

DU JARDIN, K.G.; LIEBENBERG, N.; MÜLLER, H.K.; ELFVING, B.; SANCHEZ, C.; WEGENER, G.. Differential interaction with the serotonin system by S-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression. **Psychopharmacology (Berl)**. 2016

DULAS, M.R.; DUARTE, A. Age-related changes in overcoming proactive interference in associative memory: The role of PFC-mediated executive control processes at retrieval. **Neuroimage**. v.132, p.116-28., 2016.

EO, J.; LEE, H.E.; NAM, G.H.; KWON, Y.J., CHOI, Y.; CHOI, B.H.; HUH, J.W., KIM, M., LEE, S.E.; SEO, B.; KIM, H.S.. Association of DNA methylation and monoamine oxidase A gene expression in the brains of different dog breeds. **Gene**. v.580, n.2, p.177-82, 2016.

EISNER, P.; KLASSEN, M.; WOLF, D.; ZERRES, K.; EGGERMANN, T.; EISERT, A.; ZVYAGINTSEV, M.; SARKHEIL, P.; MATHIAK, K.A.; ZEPF, F.; MATHIAK, K. Cortico-

limbic connectivity in MAOA-L carriers is vulnerable to acute tryptophan depletion. **Hum Brain Mapp.** v.38, n.3, p.1622-1635, 2017.

ENGE, S.; FLEISCHHAUER, M.; LESCH, K.P.; REIF, A; STROBEL, A. Serotonergic modulation in executive functioning: linking genetic variations to working memory performance. **Neuropsychologia.** v.49, n.13, p.3776-85, 2011

FAJA, S.; DAWSON, G.; AYLWARD, E.; WIJSMAN, E.M.; WEBB, S.J.. Early event-related potentials to emotional faces differ for adults with autism spectrum disorder and by serotonin transporter genotype. **Clin Neurophysiol.** v.127, n.6, p.2436-47, 2016.

FANG, X.; WANG, Y.; CHENG, L.; ZHANG, Y.; ZHOU, Y.; WU, S.; HUANG H.. Prefrontal dysconnectivity links to working memory deficit in first-episode schizophrenia. **Brain Imaging Behav.** 2017

FAYOLLE, S.; GIL, S.; DROIT-VOLET, S. Fear and time: Fear speeds up the internal clock. **Behav Processes.** v.120, p.135-40, 2015.

FRYDMAN, C.; CAMERER, C.; BOSSAERTS, P.; RANGEL, A. MAOA-L carriers are better at making optimal financial decisions under risk. **Proc Biol Sci.** v.278, n.1714, p.2053-9, 2011.

GAO, Y.; TUVBLAD, C.; RAINE, A.; LOZANO, D.I.; BAKER, L.A. Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry and alpha power in 9-10-year-old twins. **Psychophysiology.** v.46, n.4, p.787-96, 2009.

GOHI, L.K.; DIPPEL, G.; BESTE, C. Questioning the role of the frontopolar cortex in multi-component behavior--a TMS/EEG study. **Sci Rep.** v.29, n.6, p.22317, 2016

GOLOMBEK, D.A.; BUSSI, I.L.; AGOSTINO, P.V. Minutes, days and years: molecular interactions among different scales of biological timing. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** v.369, n.1637, 2014.

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

GREEN, A.E.; MUNAFÒ, M.R.; DEYOUNG, C.G.; FOSSELLA, J.A.; FAN, J.; GRAY, J.R. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. **Nature,** v.9, n.9, p.710-720, 2008.

FONTES, R.; RIBEIRO, J.; GUPTA, D.S.; MACHADO, D.; LOPES-JÚNIOR, F.; MAGALHÃES, F.; BASTOS, V.H.; ROCHA, K.; MARINHO, V.; LIMA, G.; VELASQUES, B.; RIBEIRO, P.; ORSINI, M.; PESSOA, B.; LEITE, M.A.; TEIXEIRA, S. Time Perception Mechanisms at Central Nervous System. **Neurol Int.** v.8, n.1, p.5939, 2016.

HALBERSTADT, A.L.; SINDHUNATA, I.S.; SCHEFFERS, K.; FLYNN, A.D.; SHARP, R.F.; GEYER, M.A.; YOUNG, J.W. Effect of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors on temporal discrimination by mice. **Neuropharmacology.** v.107, p.364-75, 2016

HAN, L.N.; ZHANG, L.; SUN, Y.N.; DU, C.X.; ZHANG, Y.M.; WANG, T.; ZHANG, J; LIU, J.. Serotonin receptors in the lateral habenular nucleus regulate depressive-like behaviors in the hemiparkinsonian rats. **Brain Res.** 2016

HEILBRONNER, S.R.; MECK, W.H.. Dissociations between interval timing and intertemporal choice following administration of fluoxetine, cocaine, or methamphetamine. **Behav Processes**. v.101, p.123-34, 2014.

HO, M.Y.; VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ, D.N.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E. 5-Hydroxytryptamine and interval timing behaviour. **Pharmacol Biochem Behav**. v.71, n.4, p.773-85, 2002.

HOMBERG, J.R. Serotonin and decision making processes. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.36, p.218–236, 2012.

ICHIKAWA, J.; ISHII, H.; BONACCORSO, S.; FOWLER, W.L.; O'LAUGHLIN, I.A.; MELTZER, H.Y. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. **J Neurochem**. v.76, n.5, p.1521-31, 2001

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.

JEYE, B.M.; KARANIAN, J.M.; SLOTNICK, S.D. The Anterior Prefrontal Cortex and the Hippocampus Are Negatively Correlated during False Memories. **Brain Sci.**, v.7, n.1, 2017.

JONES, C.R.; JAHANSHAH, M. The substantia nigra, the basal ganglia, dopamine and temporal processing. **J Neural Transm Suppl**. n.73, p.161-71, 2009.

KAGERER, F. A.; WITTMANN, M.; SZELAG, E.; STEINBÜCHEL, N. Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. **Neuropsychologia** v.40, p.357–366, 2002.

KOECHLIN, E.; BASSO, L.; PIETRINI, P.; PANZER, S.; Grafman, J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. **Nature.**, v.399, n.6732, p.148-51, 1999.

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

KEUNE, P.M.; SCHÖNENBERG, M.; WYCKOFF, S.; MAYER, K.; RIEMANN, S.; HAUTZINGER, M.; STREHL, U. Frontal alpha-asymmetry in adults with attention deficit hyperactivity disorder: replication and specification. **Biol Psychol**. v.87, n.2, p.306-10, 2011

KIIVE, E.; LAAS, K.; AKKERMANN, K.; COMASCO, E.; ORELAND, L.; VEIDEBAUM, T.; HARRO, J. Mitigating aggressiveness through education? The monoamine oxidase A genotype and mental health in general population. **Acta Neuropsychiatr**. v.26, n.1, p.19-28, 2014

KROGER-COSTA, A.; MACHADO A, SANTOS JA. Effects of motion on time perception. **Behav Processes.**, v.95, p.50-9, 2013

KONONOWICZ, T.W.; SANDER, T., VAN RIJN, H. Neuroelectromagnetic signatures of the reproduction of supra-second durations. **Neuropsychologia.** v.75, p.201-13, 2015

LAHIRI, D.K; NURNBERGER, JI.. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Res**, v.11, n.19, p.5444, 1991.

LAKE, J.I.; LABAR, K.S.; MECK, W.H. Emotional modulation of interval timing and time perception. **Neurosci Biobehav Rev.** v.64, n.403-20, 2016.

LAKE, J.I.; MECK, W.H. Differential effects of amphetamine and haloperidol on temporal reproduction: dopaminergic regulation of attention and clock speed. **Neuropsychologia.** v.51 n.2, p.284-92, 2013.

LATTARI, E.; PORTUGAL, E.; JUNIOR, R.S.; OLIVEIRA, B.R.; SANTOS, T.M.; MURA, G.; SANCASSIANI, F.; MURILLO-RODRIGUEZ, E. Acute Affective Responses and Frontal Electroencephalographic Asymmetry to Prescribed and Self-selected Exercise. **Clin Pract Epidemiol Ment Health.** v.12, p.108-119, 2016

LENARTOWICZ, A.; LOO, S.K. Use of EEG to diagnose ADHD. **Curr psychiatry rep.**, v.16, n.11, p.498, 2014..

LEWIS, P.A.; MIAL, R.C. The precision of temporal judgement: milliseconds, many minutes, and beyond. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** v.364, n.1525, p.1897-905, 2009

LINDBERGH, C.A.; KIEFFABER, P.D. The neural correlates of temporal judgments in the duration bisection task. **Neuropsychologia.** v.51, n.2, p.191-6, 2013

LIU, L.; Cheng, J.; Su, Y.; Ji, N. Deficiency of Sustained Attention in ADHD and Its Potential Genetic Contributor MAOA. **Journal of Attention Disorders**, 2015.

LIU, H.; STUFFLEBEAM, S.M.; SEPULCRE, J; HEDDEN, T.; BUCKNER, R.L. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.106, n.48, p.20499-503, 2009.

LUCAS, M.; CHAVES, F.; TEIXEIRA, S.; CARVALHO, D.; PERESSUTTI, C.; BITTENCOURT, J.; VELASQUES, B.; MENÉNDEZ-GONZÁLEZ, M.; CAGY, M.; PIEDADE, R.; NARDI, A.E.; MACHADO, S.; RIBEIRO, P.; ARIAS-CARRIÓN, O. Time perception impairs sensory-motor integration in Parkinson's disease. **Int Arch Med.** v.6, n.1, p.39, 2013.

LUSTIG, C.; MATELL, M.S.; MECK, WH. Not "just" a coincidence: frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. **Memory.** v.13, n.4, p.441-8, 2005

MACAR, F.; FRANCK, V. Timing Processes: An Outline of Behavioural and Neural Indices Not Systematically Considered in Timing Models. **Canadian Journal of Experimental Psychology**, v.63, n.3, p.227-239, 2009.

MACDONALD, C.J.; MECK, W.H. Differential effects of clozapine and haloperidol on interval timing in the supraseconds range. **Psychopharmacology (Berl).** v.182, n.2, p.232-44, 2005.

- MACDONALD, C.J.; CHENG, R.K.; MECK, W.H. Acquisition of "Start" and "Stop" response thresholds in peak-interval timing is differentially sensitive to protein synthesis inhibition in the dorsal and ventral striatum. **Front Integr Neurosci.** n.14, p.6:10, 2012.
- MATELL, M.S.; MECK, W.H. Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. **Bioessays.** v.22, p.94–103, 2002.
- MATTHEWS, W.J., MECK, W.H. Time perception: the bad news and the good. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.** v.5 n.4, p.429-446, 2014.
- MAUK, M.D.; BUONOMANO, D.V. The neural basis of temporal processing. **Annu Rev Neurosci.** n.27, p.307-40, 2004
- MCEVOY, J., CITROME, L. Brexpiprazole for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator. **Clin Schizophr Relat Psychoses.** v.9, n.4, p.177-86, 2016.
- MECK, W.H.. Neuropsychology of timing and time perception. **Brain Cogn.** v.58, n.1, p.1-8., 2005.
- MECK, W.H.; CHENG, R.K.; MACDONALD, C.J.; GAINETDINOV, R.R.; CARON, M.G.; CEVIK, M.Ö. Gene-dose dependent effects of methamphetamine on interval timing in dopamine-transporter knockout mice. **Neuropharmacology.** v.62, n.3, p.1221-9, 2012.
- MECK, W.H.; CHURCH, R.M.; OLTON, D.S. Hippocampus, time, and memory. **Behav Neurosci.** v.127, n.5, p.655-68, 2013.
- MENESES, A. Serotonin, neural markers, and memory. **Front Pharmacol.** v.21, 2015.
- MERCHANT, H.; DE LAFUENTE V. Introduction to the neurobiology of interval timing. **Adv Exp Med Biol.** v.829, p.1-13, 2014.
- MERCHANT, H.; HARRINGTON, D.L.; MECK, W.H. Neural basis of the perception and estimation of time. **Annu Rev Neurosci.** v.36, p.313-36, 2013.
- MITA, A.; MUSHIAKE, H.; SHIMA, K.; MATSUZAKA, Y.; TANKI, J. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. **Nat Neurosci.** v.12, p.502–507, 2009.
- NEUPER, C.; PFURTSCHELLER, G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. **Int J Psychophysiol.** v.43, p.41-58, 2001.
- NG, K.K.; TOBIN, S.; PENNEY, T.B. Temporal accumulation and decision processes in the duration bisection task revealed by contingent negative variation. **Front Integr Neurosci.** v.29, p.5-77, 2011
- Ng, K.K.; Penney, T.B. Probing interval timing with scalp-recorded electroencephalography (EEG). **Adv Exp Med Biol.** v.829, p.187-207, 2014.
- NORDIN C, SJODIN I. CSF monoamine patterns in pathological gamblers and healthy controls. **Journal of Psychiatry Research,** v.40, p.454, 2006

- NUSSLOCK, R.; WALDEN, K.; HARMON-JONES, E. Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. **Int J Psychophysiol.** v.98, p.249-61, 2015.
- 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.
- OYAMADA, Y; HORIGUCHI, M.; RAJAGOPAL, L.; MIYAUCHI, M.; MELTZER, H. Combined serotonin (5-HT)1A agonism, 5-HT(2A) and dopamine D₂ receptor antagonism reproduces atypical antipsychotic drug effects on phencyclidine-impaired novel object recognition in rats. **Behav Brain Res.** v.285, p.165-75, 2015.
- PINHEIRO, E.S.; DE QUEIRÓS, F.C.; MONTOYA, P.; SANTOS, C.L.; DO NASCIMENTO, M.A.; ITO, C.H.; SILVA, M.; NUNES SANTOS, D.B.; BENEVIDES, S.; MIRANDA, J.G.; SÁ, K.N.; BAPTISTA, A.F. Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. **PLoS One.**v.11, n.2, 2016.
- POUTHAS, V.; GEORGE, N.; POLINE, J. B.; PFEUTY, M.; VANDEMOORTELE, P. F.; HUGUEVILLE, L. Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. **Hum. Brain Mapp.** v.25, p.433–441, 2005
- 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
- RAMMSAYER, T.H.; BORTER, N.; TROCHE, S.J.. Visual-auditory differences in duration discrimination of intervals in the subsecond and second range. **Front Psychol.** v.6, p.1626, 2015
- RATTAT, A.C.; DROIT-VOLET, S. The effects of interference and retention delay on temporal generalization performance. **Atten Percept Psychophys.** v.72, n.7, p.1903-12, 2011
- ROGERS, R.D. The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. **Neuropsychopharmacology.** v.36. n.1, p.114-32, 2011.
- RUBIA, K.; HALARI, R.; CHRISTAKOU, A.; TAYLOR, E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** v. 364, n.1525 p.1919-31, 2009.
- SAIFY, K.; SAADAT, M.. Association between variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase A (MAOA) gene and susceptibility to heroin dependence. **Psychiatry Res.**v.229, n.3, p.1055-6, 2015
- SAMOCHOWIEC, A. et al.: Monoamine Oxidase A Promoter Variable Number of Tandem Repeats (MAOA uVNTR) in Alcoholics According to Lesch Typology. **Int J Environ Res Public Health,** p.12, v.3, p.3317-3326, 2015.
- 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.

- Siepmann, M.; Kirch, W. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. **Neuropsychobiology**. v.45, n3, p.161-6, 2002
- SALARI, A.A.; FATEHI, L.; MOTAYAGHENI N.; HOMBERG, J.R.. Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression- and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. **Behav Brain Res**. n16, p.30353-9, 2016.
- 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.
- SMITH, E.E.; REZNIK, S.J.; STEWART, J.L.; ALLEN, J.J.. Assessing and conceptualizing frontal EEG asymmetry: An updated primer on recording, processing, analyzing, and interpreting frontal alpha asymmetry. **Int J Psychophysiol**. v.111, p.98-114, 2017
- SPÄTI, J.; ARITAKE, S.; MEYER, A.H.; KITAMURA, S.; HIDA; A.; HIGUCHI, S.; MORIGUCHI, Y.; MISHIMA, K. Modeling circadian and sleep-homeostatic effects on short-term interval timing. **Front Integr Neurosci**. v.17, p.9:15, 2015.
- STAHL, S.M. PSICOFARMACOLOGIA: BASES NEUROCIÊNCIAS E APLICAÇÕES PRÁTICAS. 3ª Edição, **Guanara Koogan**, 2008.
- STECKLOW, MARCUS VINICIUS; INFANTOSI, ANTONIO FERNANDO CATELLI; CAGY, MAURÍCIO. Alterações na banda alfa do eletrencefalograma durante imagética motora visual e cinestésica. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v.65, n.4a, p.1084-1088, 2007
- 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.
- STETLER, D.A.; DAVIS, C.; LEAVITT, K.; SCHRIGER, I.; BENSON, K.; BHAKTA, S.; WANG, L.C; OBEN, C.; WATTERS, M.; HAGHNEGAHDAR, T.; BORTOLATO, M. Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. **J Psychiatr Res**. v.58, p.69-75, 2014.
- SYSOEVA, O.V., TONEVITSKY, A.G., WACKERMANN, J. Genetic determinants of time perception mediated by the serotonergic system. **PLoS One**. v.5, n.9, 2010.
- THÖNES, S.; OBERFELD, D. Time perception in depression: a meta-analysis. **J Affect Disord**. v.175, p.359-72, 2015.
- TUCCI, V.; BUHUSI, C.V.; GALLISTEL, R.; MECK, W.H. Towards an integrated understanding of the biology of timing. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. v.369, n.1637, 2014.
- 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
- 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 RIJN, H.; KONONOWICZ, T.W.; MECK, W.H.; NG, K.K.; PENNEY, T.B. Contingent negative variation and its relation to time estimation: a theoretical evaluation. **Front Integr Neurosci.** v.27, p.5:91, 2011.

VALLESI, A.; SHALLICE, T.; WALSH, V. Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. **Cereb. Cortex** v.17, p.466–474, 2007.

VOLTAS, N.; APARICIO, E.; ARIJA, V.; CANALS, J. Association study of monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism (MAOA-uVNTR) with self-reported anxiety and other psychopathological symptoms in a community sample of early adolescents. **J Anxiety Disord.** v.31, p.65-72, 2015

XU, M.; ZHANG, S.Y.; DAN, Y.; POO, M.M. Reply to Namboodiri and Hussain Shuler: Analysis of scaling of neuronal activities in medial prefrontal cortex during interval timing. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2014

YOKOYAMA, O.; MIURA, N.; WATANABE, J.; TAKEMOTO, A; UCHIDA, S; SUGIURA, M.; HORIE, K.; SATO, S.; KAWASHIMA, R.; NAKAMURA, K. Right frontopolar cortex activity correlates with reliability of retrospective rating of confidence in short-term recognition memory performance. **Neurosci Res.**, v.68, n.3, p.199-206, 2010

WACKERMANN, J.; EHM, W. The dual klepsydra model of internal time representation and time reproduction. **J Theor Biol.** v.239,.n.4, p.482-93, 2006.

WALTHER, S.; FRIEDERICH, H.C.; STIPPICH, C.; WEISBROD, M.; KAISER, S. Response inhibition or salience detection in the right ventrolateral prefrontal cortex? **Neuroreport.** v.22, n.15, p.778-82, 2011.

Weiner, L.; Wittmann, M. Bertschy, G.; Giersch, A. Dispositional Mindfulness and Subjective Time in Healthy Individuals. **Front Psychol.** v.31, 2016

WIENER, M.; LEE, Y.S.; LOHOFF, F.W.; COSLETT, H.B. Individual differences in the morphometry and activation of time perception networks are influenced by dopamine genotype. **Neuroimage.** v.89, p.10-22, 2014

WITTMANN, M.; CARTER, O.; HASLER, F.; CAHN, B.R.; GRIMBERG, U.; SPRING, P.; HELL, D.; FLOHR, H.; VOLLENWEIDER, F.X. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. **J Psychopharmacol.** v.21, n.1, p.50-64, 2007.

Zang, H.; He, L.; Chen, Y.; Ge, J.; Yao, Y. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. n.16, v.1, p.97-104, 2016.

ZEPF, F.D.; HOLTSMANN, M.; STADLER, C.; MAGNUS. S.; WÖCKEL, L.; POUSTKA, F. Diminished central nervous 5-HT neurotransmission and mood self-ratings in children and adolescents with ADHD: no clear effect of rapid tryptophan depletion. **Hum Psychopharmacol.** v.24, n.2, p.87-94, 2009.

ZOHSEL, K.; BIANCHI, V.; MASCHERETTI, S.; HOHM, E.; SCHMIDT, M.H.; ESSER, G.; BRANDEIS, D.; BANASCHEWSKI, T.; NOBILE, M.; LAUCHT, M. Monoamine oxidase A polymorphism moderates stability of attention problems and susceptibility to life stress during adolescence. **Genes Brain Behav.**, v.14, n.8, p.565-72, 2015.

APÊNDICE 1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
Laboratório de Genética e Biologia Molecular

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado senhor (a),

Convidamos você a participar voluntariamente de nossa pesquisa, respondendo as escalas de avaliação psicológica, fazendo atividade de avaliação da percepção temporal associada ao mapeamento cerebral por eletroencefalografia e disponibilizando uma amostra de material de origem biológica (sangue periférico) para a pesquisa “**Marcadores genéticos associados à percepção temporal**”, realizada na Universidade Federal do Piauí (UFPI). Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Leia atentamente sobre as considerações do trabalho e assine no final caso seja sua vontade participar:

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

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

Participação no estudo: Para participar deste estudo afirmo que tenho idade entre 20 e 30 anos, não fiz uso de produtos com cafeína há mais de 02 horas e não estou utilizando medicamentos controlados. Não terei custo ao participar deste projeto, como também não receberei pagamento ou qualquer gratificação financeira. Caso eu me sinta lesado(a), 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, que também é um método seguro e não invasivo, será realizada enquanto a minha atividade elétrica cerebral é avaliada, onde apertarei teclas ou usarei o *mouse* do computador para executar as tarefas, que serão devidamente explicadas pelos pesquisadores e que não demandam esforço.

Confidencialidade: Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas e meu nome em nenhum momento será citado. Os materiais concedidos ficarão sob a guarda da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Universitário Ministro Reis Velloso (UFPI-CMRV), mediante os 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 através da experiência dos profissionais. A coleta também pode causar incômodo local após o procedimento e raramente pode causar inflamação e infecção, o que será evitado utilizando técnicas de assepsia da região antes da obtenção do sangue. Neste contexto, entendo que através da captação do sinal da eletroencefalografia os pesquisadores podem observar alguma possível disfunção neurológica. Porém, isto não levará a constrangimento devido experiência do pesquisador em lidar com os sujeitos em pesquisa. Também entendo que o período de coleta dos dados é estimado em 55 minutos, o que poderá causar incômodo devido ao tempo na posição sentado. Para evitar esses efeitos eu poderei interromper a coleta de dados em qualquer momento que apresente dor devido à postura continuada. Poderei me incomodar com as perguntas referentes às variáveis psicológicas, porém estou ciente que os profissionais que as executam estão treinados e manterão a confidencialidade. Caso ocorra qualquer alteração fisiológica durante a pesquisa, serei encaminhado(a) 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 elucidada, que é referente às diferenças inter-individuais da percepção temporal. De tal modo, poderei contribuir para o entendimento de como funciona esse mecanismo, o que poderá ajudar pessoas que possuem essa percepção alterada em muitas doenças, contribuindo para seu entendimento e delineamento de 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 silmarteixeira@ufpi.edu.br

Diante destas informações, declaro meu consentimento livre para ceder o material de origem biológica e outras informações para a pesquisa “**Marcadores genéticos associados à percepção temporal**”.

Parnaíba-PI, _____ de _____ de 20____.

Nome da voluntário(a): _____

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

ASSINATURAS

Voluntária

Responsável pelo Projeto

ANEXO 1
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 uma faca para comer, ao mesmo tempo que o garfo? | | |
| 14 - Se você tiver duas malas, com que mão segura a mais pesada? | | |
| 15 - Ao varrer, qual a mão que fica por cima, no cabo da vassoura? | | |
| 16 - E no cabo do ancinho (ciscador)? | | |
| 17 - Que mão você usa para desenroscar a tampa de um frasco? | | |

| | | |
|---|--|--|
| 18 - Com que mão você segura o fósforo para acendê-lo? | | |
| 19 - Com que mão você distribui as cartas do baralho? | | |
| 20 - Com que mão você segura a linha para enfiar no buraco da agulha? | | |
| TERCEIRA PARTE | | |
| 21 - Com qual pé você prefere chutar? | | |
| 22 - Que olho você usa quando precisa usar apenas um dos olhos? | | |
| TOTAL | | |

Adaptado de Oldfield (1971).