

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BETINA SGUARIO MORESCHI ANTONIO

INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES  
CANDIDATOS NA FLUÊNCIA VERBAL E NA PERCEPÇÃO MUSICAL

CURITIBA

2019

BETINA SGUARIO MORESCHI ANTONIO

INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES  
CANDIDATOS NA FLUÊNCIA VERBAL E NA PERCEPÇÃO MUSICAL

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Genética,  
Departamento de Genética, Setor de  
Ciências Biológicas, Universidade Federal  
do Paraná, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lupe Furtado Alle

CURITIBA

2019

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.  
Biblioteca de Ciências Biológicas.  
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Antonio, Betina Sguario Moreschi.

Investigação da associação de genes candidatos com fluência verbal e percepção musical. / Betina Sguario Moreschi Antonio. – Curitiba, 2019.  
144 f. : il.

Orientadora: Lupe Furtado Alle.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Percepção musical. 2. Genética molecular. 3. Fala. 4. Fonoaudiologia. 5. Cognição. 6. Música – Efeito fisiológico. Título. II. Alle, Lupe Furtado. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

CDD (20. ed.) 615.82

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em GENÉTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **BETINA SGUARIO MORESCHI ANTONIO** intitulada: **Investigação da associação de genes candidatos com fluência verbal e percepção musical.**, sob orientação da Profa. Dra. LUPE FURTADO ALLE, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Outubro de 2019.



LUPE FURTADO ALLE

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



NINA AMÁLIA BRANCIA PAGNAN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



ÁTILA FERNANDO VISINONI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)



MARCIA HOLSBACH BELTRAME

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

*Ao Mauricio, pelo amor constante, pelas  
palavras de incentivo e pela força sempre.  
À Maria Eduarda e ao Gustavo, grandes  
incentivadores e colaboradores.  
Luzes da minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e aos meus guias por me acompanharem sempre.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lupe Furtado Alle, grande cientista, por todos os ensinamentos e por ter acreditado em mim.

Ao Prof. Dr. Ricardo Lethonen Rodrigues de Souza, pelas orientações e toda ajuda recebida.

À Capes pelo apoio financeiro para que esta pesquisa pudesse ser realizada.

À Stephanie Elisabeth Quadrado, minha amiga, por todo o companheirismo e por me entender em todas as horas.

À equipe do projeto "Canta Sabiá", Stephanie, Liliane e João Vitor, sem vocês nada teria acontecido. Meu profundo agradecimento.

Aos 236 jovens universitários voluntários desta pesquisa. A parceria estabelecida com todos, fez a diferença para a ciência.

À Antonia pelas correções, pelo amparo constante, pelas críticas e sugestões.

Aos meus pais, Genésio José (*in memoriam*) e Edméa, por me ensinarem o caminho.

À Dona Ariete, por me apoiar sempre.

À Lila, pela amizade, carinho, apoio e pelas palavras certas nos momentos mais difíceis.

Ao Mauricio e aos meus filhos, Maria Eduarda e Gustavo, pela ajuda constante, tabelas, opiniões, noites em claro, companhia sempre e principalmente por terem me feito chegar ao fim.

*Minha alma tem o peso da luz. Tem o peso da música. Tem o peso da palavra nunca dita, prestes quem sabe a ser dita. Tem o peso de uma lembrança. Tem o peso de uma saudade. Tem o peso de um olhar. Pesa como pesa uma ausência. E a lágrima que não se chorou. Tem o imaterial peso da solidão no meio de outros.*

(Clarice Lispector)

## RESUMO

As funções cognitivas são habilidades de nosso cérebro que podem ser divididas em grandes grupos como: memória, atenção, linguagem, percepção e funções executivas. Cada função cognitiva abrange domínios cognitivos diferentes que, por sua vez, também estabelecem relações entre si. Entre os domínios cognitivos estão a fluência verbal (linguagem) e a musicalidade (percepção). A fluência verbal é uma tarefa cognitiva complexa que envolve processos linguísticos, mnésicos e executivos. A musicalidade descreve os processos mentais que constituem o comportamento e a percepção musical. Ambos os domínios cognitivos necessitam de estímulo e treino para serem desenvolvidos, nesses processos a interação gene e ambiente tem papel fundamental. O objetivo desta pesquisa foi de investigar as influências de polimorfismos de sete genes candidatos na fluência verbal e na musicalidade: *FOXP2*, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *COMT*, *ITGB3*, *DRD2* e *DRD4*. A pesquisa foi realizada com 236 jovens universitários, de ambos os sexos, estudantes de diferentes áreas, de universidades públicas e particulares de Curitiba/PR, com idade entre 18 e 35 anos, que responderam a um questionário com informações pessoais. Na sequência, foram submetidos à coleta de sangue para extração de DNA por *salting out* e posterior genotipagem com a tecnologia *SEQUENOM*. Os participantes responderam aos testes de Fluência Verbal (FV) e de Percepção Musical (KARMA, 2007). Em seguida, foi realizada a prática de um coral composto por participantes que se voluntariaram para tal evento. Os resultados, depois da prática do coral, mostraram associações dos domínios cognitivos fluência verbal e musicalidade com os seguintes polimorfismos: para a variável dependente "Percepção" o rs4936270 do gene *DRD2* e o rs6980093 do gene *FOXP2* apresentaram  $p=0,03674$  e  $p=0,02418$ , respectivamente. Para a variável "Articulação" no tempo de emissão da vogal /a/ o SNP rs10877968 do gene *AVPR1A* apresentou  $p=0,04953$  e o rs7799109 do gene *FOXP2* com  $p=0,02993$ . No tempo de emissão da vogal /u/ o rs1076560 do gene *DRD2* demonstrou um valor de  $p=0,0441$ , o rs10877968 do gene *AVPR1A* demonstrou  $p=0,0495$  na emissão do fonema /s/ e o rs4646316 do gene *COMT* apresentou  $p=0,0354$ . Nossa hipótese sobre a associação de polimorfismos genéticos nos dois domínios cognitivos foi em parte esclarecida pelos dados obtidos através dos cálculos das regressões multivariadas. Porém, estudos adicionais são necessários para elaborar a relação entre genética e os dois domínios cognitivos, musicalidade e fluência verbal.

Palavras-chave: Fluência verbal. Percepção musical. Genética molecular e bioquímica. SNPs. Fonoaudiologia.



## ABSTRACT

Cognitive functions are abilities of our brain that can be divided into large groups such as memory, attention, language, perception and executive functions. Each cognitive function encompasses different cognitive domains which, in turn, also establish relationships with each other. Cognitive domains include verbal fluency (language) and musicality (perception). Verbal fluency is a complex cognitive task that involves linguistic, mnetic and executive processes. Musicality describes the mental processes that constitute musical behavior and perception. Both cognitive domains need stimulation and training to be developed, in these processes the gene and environment interaction plays a fundamental role. The objective of this research was to investigate the influence of seven candidate gene polymorphisms on verbal fluency and musicality: *FOXP2*, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *COMT*, *ITGB3*, *DRD2* and *DRD4*. The survey was conducted with 236 young university students, both sexes, students from different areas, public and private universities of Curitiba / PR, aged between 18 and 35 years, who answered a questionnaire with personal information. Subsequently, they were submitted to blood collection for DNA extraction by *salting out* and subsequent genotyping with *SEQUENOM* technology. Participants answered the Verbal Fluency (VF) and Musical Perception tests (KARMA, 2007). Then, a choir composed of participants who volunteered for such an event was held. The results, after the choir practice, showed associations of the cognitive domains verbal fluency and musicality with the following polymorphisms: for the dependent variable "Perception" the rs4936270 of the *DRD2* gene and the rs6980093 of the *FOXP2* gene presented  $p = 0.03674$  and  $p = 0, 02418$ , respectively. For the variable "Articulation" in the emission time of the vowel / a / the SNP rs10877968 of the *AVPR1A* gene presented  $p = 0.04953$  and the rs7799109 of the *FOXP2* gene with  $p = 0.02993$ . At the time of emission of the vowel / u / the rs1076560 of the *DRD2* gene showed a value of  $p = 0.0441$ , the rs10877968 of the *AVPR1A* gene showed  $p = 0.0495$  in the phoneme emission / s / and the rs4646316 of the *COMT* gene showed  $p = 0.0354$ . Our hypothesis about the association of genetic polymorphisms on the two cognitive domains was partly clarified by the data obtained through multivariate regression calculations. However, further studies are needed to elaborate the relationship between genetics and the two cognitive domains, musicality and verbal fluency.

Keywords: Verbal fluency. Music perception. Molecular genetics and biochemistry.  
SNPs. Speech therapist.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	MASS ARRAY SYSTEM DA SEQUENOM.....	24
GRÁFICO 1 -	DISTRIBUIÇÃO DAS ÁREAS DE ESTUDO DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	67
GRÁFICO 2 -	BOX PLOT DA IDADE EM FUNÇÃO DO SEXO .....	68
GRÁFICO 3 -	DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE DOS PAIS E DAS MÃES DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	69
GRÁFICO 4 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DE "USAR A VOZ PROFIONALMENTE".....	70
GRÁFICO 5 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "PROBLEMA DE VOZ NA FAMÍLIA" NA AMOSTRA DO ESTUDO.....	71
GRÁFICO 6 -	SETORES QUE REPRESENTAM A VARIÁVEL "COSTUMA FICAR ROUCO" .....	72
GRÁFICO 7 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "COSTUMA FICAR ROUCO" EM FUNÇÃO DO "SEXO" .....	73
GRÁFICO 8 -	GRÁFICO DE SETORES QUE REPRESENTA A VARIÁVEL "O QUE DISPARA A ROUQUIDÃO" .....	74
GRÁFICO 9 -	MÚLTIPLAS VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS CUIDADOS DA SAÚDE VOCAL.....	75
GRÁFICO 10 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "QUALIDADE VOCAL" DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	77
GRÁFICO 11 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DE IMPOSTAÇÃO VOCAL DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	78
GRÁFICO 12 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DA ARTICULAÇÃO DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	79
GRÁFICO 13 -	DISTRIBUIÇÃO DA DISTORÇÃO FONÊMICA PARA /r/ E {R} DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	80
GRÁFICO 14 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "ATIVIDADE MUSICAL" NA AMOSTRA DO ESTUDO .....	86
GRÁFICO 15 -	DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "QUAL INSTRUMENTO MUSICAL DOMINA?" NA AMOSTRA DO ESTUDO.....	86

GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DO TEMPO QUE CADA UM DOS PARTICIPANTES DESTA PESQUISA OUVI DE MÚSICA POR DIA .....	87
GRÁFICO 17 - FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DOS RESULTADOS DE PERCEPÇÃO MUSICAL .....	89

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE UM ESTUDO TRANSVERSAL MULTICÊNTRICO NA INVESTIGAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES CANDIDATOS NA FLUÊNCIA VERBAL E NA MUSICALIDADE ...	20
QUADRO 2 - DADOS SOBRE OS SNPS DE CADA GENE SELECIONADO PARA NOSSO ESTUDO .....	25
QUADRO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS SNPS E AS ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS COM AS VARIÁVEIS DEPENDENTES DA PERCEPÇÃO MUSICAL E DA FLUÊNCIA VERBAL ANTES E DEPOIS DO CORAL .....	120

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	FREQUÊNCIAS ALÉLICAS, GENOTÍPICAS E VALOR DE P PARA O EQUILÍBRIO DE HARDY WEINBERG DE TODOS OS SNPS DESTE ESTUDO .....	26
TABELA 2 -	PARÂMETROS ESTATÍSTICOS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUÍDAS NESTA PESQUISA .....	76
TABELA 3 -	ANÁLISE DESCRITIVA DO TMF DAS VOGAIS E DOS FONEMAS /s/ E /z/ .....	81
TABELA 4 -	DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DO TEMPO DE FONEAÇÃO OBSERVADO (TMFO) EM COMPARAÇÃO AO TEMPO DE FONEAÇÃO PREVISTO (TMFP) DA EMISSÃO DAS VOGAIS .....	82
TABELA 5 -	DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DO TEMPO DE FONEAÇÃO OBSERVADO (TMFO) EM COMPARAÇÃO AO TEMPO DE FONEAÇÃO PREVISTO (TMFP) DA EMISSÃO DOS FONEMAS /s/ E /z/.....	84
TABELA 6 -	MÉDIA, MEDIANA E VARIÂNCIA DA VARIÁVEL PERCEPÇÃO....	88
TABELA 7 -	COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DA AMOSTRA DESTA PESQUISA COM AMOSTRAS DAS POPULAÇÕES EUR E CEU .....	90
TABELA 8 -	MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. MODELO CODOMINANTE "PERCEPÇÃO"~rs+SEXO .....	92
TABELA 9 -	MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. MODELO CODOMINANTE "PERCEPÇÃO RÍTMICA"~rs+SEXO .....	93
TABELA 10 -	MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30 NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO MELÓDICA" – MODELO CODOMINANTE .....	95
TABELA 11 -	MODELO FINAL: REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO RÍTMICA" – MODELO DOMINANTE.....	97

TABELA 12 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "IMPOSTAÇÃO VOCAL" – MODELO RECESSIVO .....	99
TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DA IMPOSTAÇÃO E DA QUALIDADE VOCAL .....	100
TABELA 14 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE ANIMAL~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE .....	101
TABELA 15 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "ARTICULAÇÃO" – MODELO DOMINANTE .....	102
TABELA 16 - PARÂMETROS ESTATÍSTICOS DA MÉDIA, MEDIANA, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO E OS PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUÍDAS NESTA PESQUISA, ANTES E DEPOIS DA INTERVENÇÃO DO CORAL .....	107
TABELA 17 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO"~rs+SEXO – MODELO DOMINANTE .....	110
TABELA 18 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /a/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE .....	112
TABELA 19 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /u/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE .....	114
TABELA 20 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DO FONEMA /s/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE .....	115
TABELA 21 - MODELO FINAL: - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /e/~rs+SEXO – MODELO DOMINANTE .....	116

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
2.1	OBJETIVO GERAL .....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	19
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	20
4.1	AMOSTRA .....	20
4.2	AVALIAÇÃO DA FLUÊNCIA VERBAL .....	21
4.3	AVALIAÇÃO DA APTIDÃO MUSICAL .....	22
4.4	EXTRAÇÃO DE DNA, GENOTIPAGEM E SELEÇÃO DE SNPS .....	23
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	25
<b>5</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	28
<b>6</b>	<b>ESTUDO TRANSVERSAL</b> .....	66
6.1	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	66
6.1.1	Descrição da amostra .....	66
6.2	CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA .....	67
6.3	CARACTERIZAÇÃO DE VARIÁVEIS RELATIVAS À FLUÊNCIA VERBAL (VOZ) .....	70
6.4	CARACTERIZAÇÃO DE VARIÁVEIS RELATIVAS À MUSICALIDADE (PERCEPÇÃO MUSICAL) .....	84
6.5	COMPARAÇÕES ENTRE AS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DO PRESENTE ESTUDO E OUTRAS POPULAÇÕES .....	89
6.6	ASSOCIAÇÕES DOS SNPS NAS VARIÁVEIS DEPENDENTES DESTE ESTUDO .....	92
6.6.1	Regressões da percepção musical .....	92
6.6.1.1	Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica .....	92
6.6.1.2	Regressões utilizando modelo dominante de interações alélicas .....	97
6.6.2	Regressões da fluência verbal: .....	99
6.6.2.1	Regressões utilizando modelo recessivo de interação alélica .....	99
6.6.2.2	Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica .....	101
6.6.2.3	Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica .....	102
<b>7</b>	<b>ESTUDO LONGITUDINAL</b> .....	105

7.1	RESULTADOS E DISCUSSÕES II .....	105
7.1.1	"Canta Sabiá" .....	105
7.1.2	"Quando a Música Fala" .....	108
7.1.3	As associações dos SNPs nas variáveis dependentes deste estudo após a Intervenção do coral .....	109
7.1.3.1	Regressões da percepção musical (musicalidade) .....	109
7.1.3.1.1	Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica .....	110
7.1.3.2	Regressão da variável "Articulação" .....	112
7.1.3.2.1	Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica .....	112
7.1.4.2.2	Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica .....	116
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	119
9	<b>CONCLUSÃO</b> .....	123
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	124
	<b>APÊNDICE 1 - TERMO DE COMPROMISSO</b> .....	134
	<b>APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO</b> .....	137
	<b>APÊNDICE 3 - TABELAS ACIMA E ABAIXO DA MEDIANA</b> .....	140



## 1 INTRODUÇÃO

Encontrar as palavras certas, na hora certa, falar com naturalidade, com desenvoltura, com facilidade, sobre qualquer coisa ou assunto que se domina, parece fácil, mas não é tão simples assim. Todas essas habilidades dependem de um mecanismo complexo do cérebro humano, traduzido na fluência verbal. A fluência verbal é a capacidade de o indivíduo expressar oralmente vocábulos que correspondam a determinados estímulos fonéticos ou semânticos (GUARESI, 2012). A percepção musical é a capacidade que um indivíduo tem de perceber as ondas sonoras como forma de uma linguagem musical. Ambas (ROGGERONE et al., 2019), fluência verbal e percepção musical, são habilidades cognitivas que dependem da interação gene x ambiente e necessitam de estímulo e treino para serem desenvolvidas (LEVITIN, 2012).

A percepção musical e a fluência verbal são características específicas do ser humano. Estudos neurocientíficos têm demonstrado que tanto a capacidade como possíveis desordens, em ambos os campos cognitivos, pode aparecer de maneira multigeracional em famílias. Esse fato consolida a hipótese de que abordagens genéticas devem ser utilizadas para compreender melhor a gênese de tais domínios cognitivos. Para Levitin (2012), a música ativa regiões em todo o cérebro e pode ser vista como um sistema de modelo para entender o que os genes podem influenciar e como eles se relacionam com a experiência.

O gene *FOXP2* (forkhead box P2), descoberto em 2001, foi o primeiro gene implicado em um distúrbio de fala e linguagem. A partir do estudo de uma família multigeracional britânica conhecida como família KE, no início da década de 1990, surgiu a suspeita de relação entre uma dispraxia (disfunção neurológica que impede o desempenho esperado de certas funções motoras) e um gene, o que fez com que neurocientistas se debruçassem sobre o caso dessa família que apresentava um mesmo distúrbio de fala/expressão em sucessivas gerações (FISHER, 2019).

A proteína P2 do gene *FOXP2* é expressa abundantemente nos circuitos neuronais de produção sonora dos pássaros canoros e dos seres humanos. O fato de cantar, mas não a linguagem, ter aparecido repetidamente na natureza sugere que o canto precede a linguagem emocional ancestral, como proposto por Darwin em 1878 em "A expressão da emoção no homem e nos animais" (LEVITIN, 2012).

Sob a expectativa de justificar questões evolutivas do ser humano, pesquisas realizadas a partir da descoberta do gene *FOXP2* demonstraram que a proteína humana *FOXP2* é altamente conservada em primatas, no entanto, se diferencia dos chimpanzés em dois aminoácidos e mantém um padrão de polimorfismo de nucleotídeo, que sugere fortemente que esse gene tenha sido alvo de seleção durante a evolução humana recente (ENARD et al., 2002).

Tais conclusões foram questionadas em um estudo de 2018, que não encontraram evidências de seleção recente positiva ou de balanceamento no *FOXP2* e atribuíram o sinal original à composição da amostra concluindo que "Não devemos esperar que nossas origens sejam explicadas em termos de apenas um único gene. O *FOXP2* sempre seria uma peça de um quebra-cabeça extremamente elaborado" (ATKINSON et al., 2018, p.27).

Dessa forma, o quadro geral que resulta da mutação do gene *FOXP2* conduz a uma discussão das relações de (Inter) dependência que podem estar estabelecidas entre a linguagem e outros domínios cognitivos humanos.

A base biológica envolvida na capacidade de desempenho da atividade musical ainda é desconhecida, porém, muitos estudos neurocientíficos retratam a diferença funcional e estrutural existente entre o cérebro de músicos e não músicos. Chakravarthi Kanduri et al. (2015), em seu estudo "*The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians*", fornecem evidências de genes candidatos e mecanismos moleculares subjacentes ao desempenho musical. Polimorfismos em genes envolvidos com a neurotransmissão de serotonina são associados ao comportamento e à aptidão musical.

Percepção musical e aptidão musical são funções cognitivas do cérebro humano. Nos seres humanos, bem como em outros mamíferos, o hormônio vasopressina arginina (AVP) tem um papel proeminente no controle de funções cognitivas superiores, tais como a memória e aprendizagem. O receptor 1A de AVP, que é codificado pelo gene do receptor 1A AVPR, medeia as influências do hormônio AVP no cérebro. Além disso, AVP tem sido descrito por influenciar muitos traços sociais, emocionais e comportamentais, incluindo escolha do parceiro e agressão no sexo masculino, na parentalidade, nas relações entre irmãos e no altruísmo (SCARPA, 2001).

O sistema dopaminérgico e serotoninérgico e genes relacionados têm sido citados como fator de influência nas funções cognitivas e motoras em estudos humanos e animais (MORRIS, 1989; MITHEN, 2009). Nos humanos, o transportador de

serotonina (*SLC6A4*; 5HTT) é expresso no cérebro, principalmente em áreas envolvidas com emoções no córtex e sistema límbico. Polimorfismos de *SLC6A4*, juntamente com o gene do receptor de vasopressina arginina (*AVPR1A*), foram associados à criatividade artística em bailarinos profissionais e à memória musical de curto prazo (REUTER et al., 2006). Estudos demonstraram interação entre os genes *ITGB3* e *SLC6A4* e sua associação com o transtorno do espectro autista (CHEUY, 2003) o que indica que tais genes podem atuar conjuntamente em outros grupos de comportamento.

Catecol-O-metiltransferase (*COMT*) é uma enzima essencial para a degradação de dopamina no córtex pré-frontal e possui um importante papel na regulação dos níveis desse neurotransmissor no cérebro (SHAW et al., 2007). A substituição de um aminoácido valina por uma metionina ocorrida na região do éxon desse gene (Val158Met) reduz a atividade enzimática dele, portanto, VAL158Met altera as ações moduladas por *COMT*, as quais incluem funções executivas, memória de trabalho e processamento emocional. Estudos realizados demonstram que essa variação está associada à inteligência (SCARPA, 2001), à memória (PÄÄBO, 2014), às dificuldades emocionais e ao vício (LAI et al., 2001), além de algumas características musicais como reconhecimento do pitch e improviso (TAKASHI et al., 2001).

O papel do gene D2 dos receptores da dopamina (*DRD2*) tem sido estudado em conjunção com vários processos cognitivos, entre eles a inteligência, a aprendizagem a partir de erros e a criatividade. O alcoolismo, a esquizofrenia e a resposta clínica a antipsicótico são transtornos já associados a um polimorfismo. O gene do receptor da dopamina *DRD4* tem grande expressão no sistema nervoso central, principalmente em regiões que envolvem planejamento e recompensa. Polimorfismos desse gene foram associados a déficit de atenção, hiperatividade, impulsividade e outros comportamentos psicossociais (PÄÄBO, 2014).

Todo o exposto constitui o argumento para a elaboração do presente estudo, que pretende investigar a variabilidade "normal" da fluência verbal e da musicalidade em jovens universitários. Note-se que não serão investigados distúrbios ou habilidades especiais encontradas em famílias, mas sim a variabilidade genética relacionada às variáveis de fluência verbal e da musicalidade em amostra de jovens universitários de Curitiba.

Dessa forma, nesta pesquisa, polimorfismos em sete genes candidatos foram investigados na associação com a habilidade musical e a fluência verbal: *FOXP2*

(rs7784315, rs7799109 e rs6980093); *AVPR1A* (rs30211529, rs10877969, rs3021529 e rs3803107); *SLC6A4* (rs140701, rs4583306 e rs2020936); *COMT* (rs4680, rs4646316 e rs737864); *ITGB3* (rs15908, rs4642 e rs1260060); *DRD2* (rs1079597, rs1076560 e rs4936270) e *DRD4* (rs3758653, rs11246234).

Considerando que os polimorfismos dos genes candidatos, citados acima, têm influência sobre processos cognitivos e psicossociais, foram elaboradas as seguintes questões de pesquisa: É possível identificar associações desses polimorfismos com as habilidades da fluência verbal e da musicalidade? Se associações forem corroboradas, pode a atividade de coral contribuir para a modificação dessas habilidades? Tal contribuição será dependente ou independente dos genótipos em estudo?

Fundamentando o exposto, a análise proposta nesta tese encontra-se estruturada em Introdução, 3 Capítulos, Considerações Finais e Conclusão

O capítulo 1 focaliza as questões teóricas que procuram explicar as relações entre duas funções cognitivas, linguagem e musicalidade, e as associações com as bases genéticas de cada uma das funções já corroboradas. Trata-se de um artigo de revisão de literatura, submetido à publicação no International Journal of Neuroscience – Taylor & Francis Online (United States).

O capítulo 2 apresenta os dados da análise descritiva de todas as variáveis, quantitativas e qualitativas, utilizadas nesta pesquisa. Focaliza a descrição dos dados no estudo transversal, as discussões e os resultados obtidos nesta fase da pesquisa.

O capítulo 3 está centrado no estudo longitudinal da pesquisa e expõe os dados após a intervenção do coral, suas discussões e resultados. Um coro, ou coral, caracterizado por um grupo de cantores (profissionais ou não) distribuídos em grupos de acordo com suas tessituras vocais. Neste estudo, a prática do coral foi realizada como parte do estudo longitudinal.

Na sequência, foram elaboradas as considerações finais, a conclusão E finalmente, correspondentes aos objetivos ou hipóteses geradoras desta pesquisa.

Nos limites do número amostral e da abrangência populacional, espera-se estar contribuindo para ampliar a noção de que existe uma relação entre as habilidades para o desempenho das funções cognitivas, linguagem e musicalidade, bem como identificar parte da influência genética nestas funções na espécie humana.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação de polimorfismos genéticos de genes candidatos *FOXP2*, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* e *DRD4* na fluência verbal e na percepção musical.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a associação dos SNPs na variação dos testes de Fluência Verbal e de aptidão musical (KARMA, 2007), na resposta a uma atividade de coral com duração de 6 meses.
- Avaliar a associação de cada SNP nas variáveis resultantes dos testes de Fluência Verbal e Aptidão Musical (KARMA, 2007).
- Testar os diferentes modelos de interação alélica para cada um dos SNPs e o seu efeito sobre as variáveis resultantes dos testes de Fluência Verbal e Aptidão Musical (KARMA, 2007).

### 3 JUSTIFICATIVA

A biologia da fala e da linguagem, assim como, de outros traços cognitivos humanos, entre eles a musicalidade, têm sido alvo na era pós-genômica. Pesquisadores buscam esclarecer as possíveis associações, entre as bases neurobiológicas e genéticas desses complexos atributos da espécie humana. Os avanços consideráveis nas técnicas moleculares permitiram a identificação de genes envolvidos nas funções da fala, da linguagem e da musicalidade, que servem de porta de entrada para esclarecer e decifrar as principais vias neurobiológicas envolvidas no desempenho dessas funções cognitivas e estabelecer possíveis correlações no que se refere à execução de tais funções.

Diante da possibilidade de investigação que os avanços na tecnologia das pesquisas moleculares trouxeram, a hipótese de que a eficiência da fluência verbal e a prática da musicalidade envolvem uma gama de processos cognitivos e comportamentais justifica o objetivo de investigar o papel de polimorfismos genéticos de genes candidatos em ambas as habilidades. Outrossim, esta pesquisa pretende ampliar tal rede de conhecimentos e abrir caminhos para novas descobertas, assim como, para futuros estudos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 AMOSTRA

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinque, e um termo de consentimento (Apêndice 1), pela participação na pesquisa, foi assinado por cada participante.

Para tal, foram realizadas duas abordagens. Em um primeiro momento foi realizado um estudo transversal no qual foram recrutados 236 jovens universitários, de ambos os sexos, diferentes áreas, de universidades públicas e particulares de Curitiba/PR, com idade entre 18 e 35 anos, que responderam a um questionário (Apêndice 2) o qual continha dados pessoais e outras variáveis relevantes à realização da pesquisa. Depois de responderem ao questionário, os indivíduos recrutados foram submetidos à coleta de sangue para extração de DNA e posterior genotipagem e, também, responderam aos testes de Fluência Verbal (FV) e de Percepção Musical (KARMA, 2007). Para a participação no estudo os participantes responderam aos critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos apresentados no quadro 1.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE UM ESTUDO TRANSVERSAL MULTICÊNTRICO NA INVESTIGAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES CANDIDATOS NA FLUÊNCIA VERBAL E NA MUSICALIDADE

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Estudantes do nível pré-vestibular e/ou universitários com faixa etária entre 18 e 35 anos de idade.	Existência de qualquer patologia vocal.
Residir em Curitiba ou região metropolitana.	Possuir qualquer impedimento relacionado à coleta de sangue
Realizar os testes de Fluência Verbal (FV) e de Percepção Musical (KARMA, 2007).	Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

FONTE: A autora

Posteriormente, foi realizado um estudo longitudinal com a finalidade de avaliar as variações nas características de 75 participantes da pesquisa. Foram estabelecidos três grupos: um grupo com 19 pessoas que fizeram parte do grupo controle e dois outros grupos, totalizando 56 participantes da pesquisa, que foram recrutados para fazer parte de uma intervenção baseada na prática de coral. A primeira intervenção do coral ocorreu no período de agosto a dezembro de 2016 e foi formada por 31 participantes da pesquisa. A segunda intervenção do coral foi formada por 25 indivíduos participantes da pesquisa e foi realizada no período de agosto a dezembro de 2017. Foram 16 encontros para cada grupo, sendo realizados uma vez

por semana, nas dependências da UFPR – departamento de Genética, com duração de uma hora durante quatro meses, conduzidos por uma profissional da área da musicoterapia, membro da equipe do projeto em questão. Após as intervenções do coral, todos os recrutados para o estudo longitudinal, controle e participantes do coral, foram reavaliados nos quesitos da Fluência Verbal e da Percepção Musical.

## 4.2 AVALIAÇÃO DA FLUÊNCIA VERBAL

A fluência verbal nada mais é do que a capacidade de iniciar espontaneamente uma conversa com alguém e/ou improvisar em uma palestra em função de como o público esteja respondendo da maneira mais natural possível. Para alcançar um grau de excelência na fluência verbal algumas características são necessárias, principalmente a autoconfiança e autoestima elevada.

Nesta pesquisa, a fluência verbal foi avaliada nos níveis linguísticos semântico, fonético e fonológico e, ainda, foi medido o tempo máximo de fonação (TMF).

### a) Teste de Fluência Verbal (FV)

O Teste de Fluência Verbal (TFV), comumente, está inserido em baterias neuropsicológicas ou é utilizado isoladamente, tanto para estudo da linguagem ou mudança de estratégia como para estudos específicos de memória semântica. Na busca por desvendar uma fluência na fala que remeta a aspectos neurológicos, Thurstone em 1938 propõe o primeiro teste de fluência verbal. O *Thurstone Word Fluency Test* veio complementar os testes de QI que segundo o autor, não mediam a expertise do sujeito e seus graus de habilidades mentais em tarefas específicas e subjazia um pressuposto teórico que determinava a relação direta entre domínio cognitivo e a produção escrita, por isso, sua modalidade de expressão foi modificada para a oralidade (SANTOS; OLIVEIRA SANTANA, 2015) No Brasil, o Teste de Fluência Verbal (TFV), categoria animais, foi normatizado em 1997 (BRUCKI, 1997).

O Teste de Fluência Verbal Semântica – categorias animais e frutas foi aplicado, neste estudo, em todos os participantes. Optou-se por duas categorias semânticas a fim de evitar um viés, uma vez que grande parte dos participantes eram estudantes da área Biológica e poderiam apresentar uma facilidade maior em falar nomes de animais. Portanto, a intenção neste caso era avaliar a produção espontânea das palavras iniciadas com uma classe (primeiro animais e na sequência frutas). Num curto período



de tempo (1minuto/cronometrado), o sujeito deveria pronunciar o máximo de nomes de animais ou frutas que conseguisse lembrar. A pontuação do teste consiste na soma correta das palavras, sem levar em conta as repetições (COSENZA; FUENTES; MALLOY-DINIZ, 2008).

#### **b) Teste Fonético-Fonológico e Tempo Máximo da Fonação (TMF)**

Para avaliar aspectos fonéticos (produção, articulação e variedades dos sons da fala) e fonológicos (os padrões de som de uma linguagem, os fonemas) da linguagem foram realizados dois testes específicos da área da Fonoaudiologia. A aplicação do álbum articulatório que contém uma lista de figuras com todos os fonemas da língua portuguesa e o teste de tempo máximo de fonação (TMF) das vogais e dos fricativos surdos /s/ e /ʃ/. No álbum articulatório o participante deve reconhecer e nomear as figuras, o avaliador faz a transcrição fonêmica e qualquer alteração fonética (omissão, substituição ou distorção) identificada é anotada nessa transcrição. Para medir o tempo máximo de fonação o participante é orientado a fazer uma inspiração profunda antes de iniciar a emissão e sustentar a emissão do fonema solicitado o máximo de tempo que conseguir, esse tempo é cronometrado e anotado ao lado de cada fonema que está sendo avaliado. Para o resultado é feita a média do tempo de emissão para cada fonema (homens e mulheres separadamente), os valores iguais à média referem capacidade vocal (CV) boa, abaixo da média referem CV diminuída e acima da média CV aumentada.

### **4.3 AVALIAÇÃO DA APTIDÃO MUSICAL (KARMA, 2007)**

Validado por Karma (2007), o teste de aptidão musical avalia a capacidade de reconhecer padrões em sequências sonoras e foi utilizado para estimar a percepção musical de cada participante. Neste teste, o autor considera que a habilidade de ouvir padrões necessita de uma condição de poder ouvir diferenças, o que desvincula a relação que a pessoa avaliada possa ter com formação musical ou, até mesmo, questões culturais estabelecidas com a música.

Desta forma, o teste visa avaliar como o conceito de musicalidade está presente na vida de cada participante, observar o reconhecimento musical, treinamento auditivo e a produção vocal. Além desses aspectos, são analisadas também, questões como a interpretação e a expressividade de cada participante, ou seja, o teste

consiste na detecção de diferenças e similaridades nos padrões de som. Nos tópicos elencados no teste, a pessoa ouve duas sequências de sons e responde se existe ou não um padrão de similaridade nas sequências ouvidas, isto é, se são iguais ou diferentes. Ao todo o teste possui 40 sequências de sons a serem avaliadas pelo participante, quanto maior o número de acertos, melhor é a percepção musical. O resultado pode ser classificado de acordo com a quantidade de acertos, por exemplo: 37 ou mais – muito bom/ nível profissional; 32 a 36 – bom; 26 a 31 – médio; 25 ou menos – possíveis problemas de percepção. Essa alteração pode caracterizar uma comorbidade em casos de dislexia. Dentro destas 40 questões, o teste avalia a percepção melódica e a percepção de ritmo do indivíduo.

#### 4.4 EXTRAÇÃO DE DNA, GENOTIPAGEM E SELEÇÃO DE SNPS

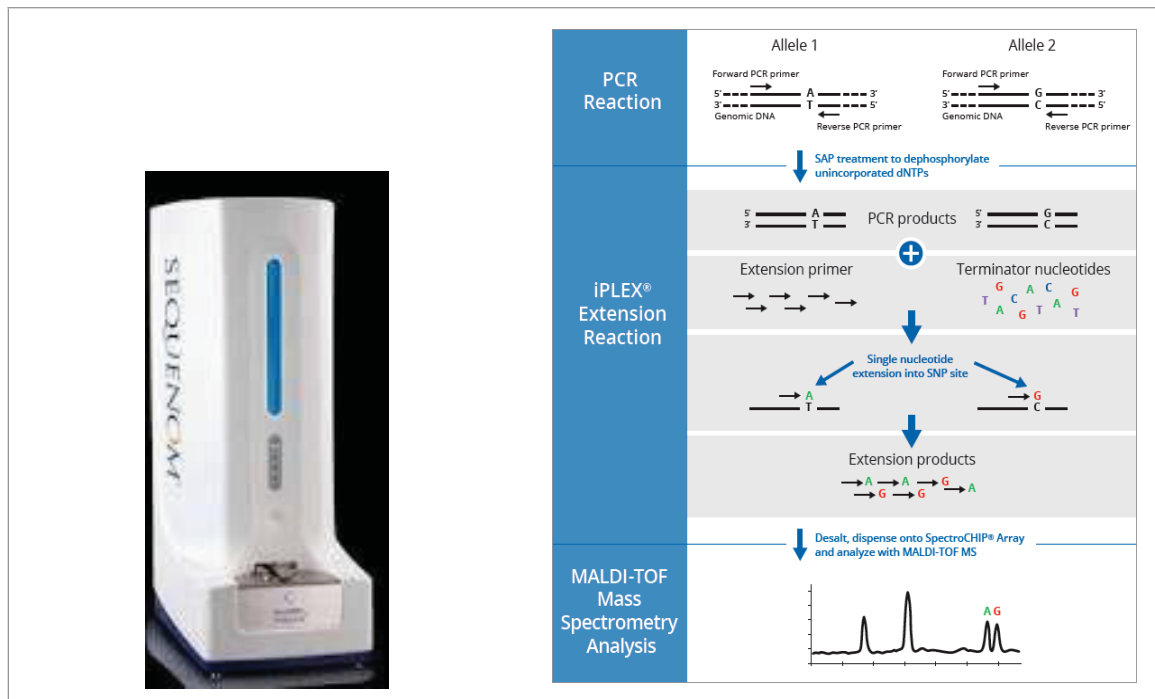
Amostras de sangue foram coletadas de todos os participantes e armazenadas em tubos com EDTA. Na sequência, as amostras foram processadas para a separação do plasma e, então, realizada a extração do DNA. Esse procedimento teve como base o Protocolo de extração de DNA – NONIDET P-40 modificado por Lahiri e Nurnberger Jr. (1991).

A genotipagem dos SNPs foi realizada pela Universidade de Auckland – Nova Zelândia, por meio do aparelho Sequenom (Figura 1). O Mass Array System da SEQUENOM é um espectrômetro de massas do tipo MALDI–TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight) utilizado na análise de fragmentos de DNA. Nesse sistema, o tempo que as amostras levam para percorrer o caminho até o detector é em função da massa do fragmento e, com isso, é possível obter esta massa com alta precisão.

Essa técnica permite analisar diversos SNPs simultaneamente em um mesmo ensaio, onde cada primer deve ter massa molecular diferente e não se sobrepõe. A técnica de genotipagem por MassARRAY iPLEX baseia-se na extensão do primer e consiste em realizar uma PCR convencional, onde são amplificados os fragmentos de interesse, em seguida, acontece a neutralização de dNTPs (trifosfato de desoxirribonucleótidos) que não foram incorporados nas cadeias de DNA sintetizadas, os convertendo em dNDPs (difosfato de desoxirribonucleótidos), perdendo sua funcionalidade. Segue-se, então, para a etapa de extensão do primer que é diferente de uma PCR convencional, sendo acrescentado apenas um nucleotídeo na posição

do polimorfismo alvo identificando o final do fragmento e possibilitando sua detecção. A detecção é, então, realizada por espectrometria de massa (MALDI-TOF), onde é gerado um espectro que contém picos produzidos pelos produtos de extensão e os genótipos são inferidos pela comparação dos picos de massas do espectro das massas já calculadas comparados a dos produtos de extensão esperados (RUIZ-LINARES et al., 2014).

FIGURA 1 - MASS ARRAY SYSTEM DA SEQUENOM



*The Sequenom® MassARRAY® Analyzer is used in molecular diagnostic applications*

*Mecanismo molecular do sequenciamento por sequenom*

FONTE: <https://www.labclinics.com/en/snp-genotyping-agenal/>

A partir do banco de dados 1000 genomes do site "IGSR: International Genome Sample Resource", foram selecionados o total de 21 SNPs dos 7 genes candidatos. Todos foram selecionados de acordo com sua frequência na população, escolhendo SNPs com frequência maior que 10%, para evitar a seleção de variantes raras. Foram utilizados os dados do Projeto 1000 Genomes, população CEU. Dos tag SNPs identificados por essa abordagem, foram selecionados SNPs de diferentes blocos de ligação. Outro fator considerado para a escolha dos SNPs foi a preexistência de suas descrições em trabalhos relacionados às funções cognitivas encontrados na revisão de literatura realizada (Quadro 2).

QUADRO 2 - DADOS SOBRE OS SNPS DE CADA GENE SELECIONADO PARA NOSSO ESTUDO

SNP	GENE	LOCALIZAÇÃO	MUDANÇA DE BASE	MAF
rs7784315	<i>FOXP2</i>	INTRON	T/C	0.22 (C)
rs7799109	<i>FOXP2</i>	INTRON	T/C	0.25 (C)
rs10877968	<i>AVPR1A</i>	INTRON	T/C	
rs10877969	<i>AVPR1A</i>	UTR 5'	T/C	0.30 (C)
rs3021529	<i>AVPR1A</i>	PROMOTORA	G/A	0.10 (A)
rs140701	<i>SLC6A4</i>	INTRON	T/C	0.50 (T)
rs4583306	<i>SLC6A4</i>	INTRON	A/G	0.46 (G)
rs4680	<i>COMT</i>	VARIANTE SINÔNIMA	G/A	0.37 (A)
rs4646316	<i>COMT</i>	INTRON	C/G/C/T	0.46 (G)
rs15908	<i>ITGB3</i>	VARIANTE SINÔNIMA	A/C/G/T	0.43 (C)
rs4936270	<i>DRD2</i>	INTRON	T/C	0.25 (T)
rs4642	<i>ITGB3</i>	VARIANTE SINÔNIMA	A/G	0.29 (G)
rs1079597	<i>DRD2</i>	INTRON	C/T	0.25 (T)
rs1076560	<i>DRD2</i>	INTRON	C/A	0.23 (A)
rs3803107	<i>AVPR1A</i>	UTR 3'	G/A	0.24 (A)
rs3758653	<i>DRD4</i>	PROMOTORA	T/C	0.25 (c)
rs12600603	<i>ITGB3</i>	INTRON	G/A	0.40 (C)
rs2020936	<i>SLC6A4</i>	INTRON	G/A/G/C	0.23 (G)
rs6980093	<i>FOXP2</i>	INTRON	G/A	0.44 (G)
rs737864	<i>COMT</i>	INTRON	C/T	0.23 (T)
rs11246234	<i>DRD4</i>	PROMOTORA	G/A	0.42 (A)

FONTE: Projeto 1000 genomes, população CEU

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises dos dados obtidos neste estudo foram embasadas pelos resultados dos testes de Qui-quadrado ( $X^2$ ), as frequências alélicas, genotípicas, teste de Hardy-Weinberg (HW), comparação de médias e regressão logística multivariada, por meio dos softwares Statistica® versão 12.7, programa R (JOMBART, 2008) e Minitab® 19, seguindo um nível de significância para os valores de  $p > 0,05$ .

Para as frequências alélicas e genotípicas, os cálculos foram realizados por contagem direta e as distribuições genotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A correção da frequência alélica foi calculada pela fórmula. O teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizado por cálculo de Qui-quadrado entre as distribuições genotípicas observadas na amostra estudada e as esperadas. A tabela 1 expõe as frequências alélicas e genotípicas dos SNPs que foram selecionados para esta pesquisa. Não houve nenhum valor de  $p$  significativo (menor que 0,05) para o equilíbrio de Hardy-Weinberg, o que demonstra que as distribuições genotípicas encontradas para os polimorfismos de interesse na amostra estudada estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg, ou seja, permanecem constantes em relação as frequências esperadas.

TABELA 1 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS, GENOTÍPICAS E VALOR DE P PARA O EQUILÍBRIO DE HARDY WEINBERG DE TODOS OS SNPS DESTE ESTUDO

GENE	rs	N. AMOSTRAL	FREQ. ALÉLICA		FREQ. GENOTÍPICA		VALOR - p		
			Quantidade	Proporção	Quantidade	Proporção			
FOXP2	rs1076560	230	C	373	0.81	C/C	147	0.64	0.05189
			A	87	0.19	C/A	79	0.34	
DRD2	rs1079597	230	C	371	0.81	C/C	146	0.63	0.08269
			T	89	0.19	C/T	79	0.34	
						T/T	5	0.02	
AVPR1A	rs10877968	230	T	382	0.83	T/T	159	0.69	1
			C	78	0.17	T/C	64	0.28	
DRD4	rs11246234	230	G	258	0.56	C/C	7	0.03	0.1483
			A	202	0.44	G/G	78	0.34	
						G/A	102	0.44	
ITGB3	rs12600603	230	G	318	0.69	A/A	50	0.22	9.999e-05
			C	142	0.31	G/G	132	0.57	
						G/C	54	0.23	
SLC6A4	rs140701	230	C	251	0.55	C/C	44	0.19	0.8971
			T	209	0.45	C/T	69	0.30	
						T/T	113	0.49	
ITGB3	rs15908	230	A	264	0.57	A/A	48	0.21	0.6851
			C	196	0.43	A/C	74	0.32	
						C/C	116	0.50	
SLC6A4	rs2020936	230	A	382	0.83	A/A	40	0.17	0.8202
			G	78	0.17	A/G	158	0.69	
						G/G	66	0.29	
AVPR1A	rs3021529	230	G	408	0.89	G/G	6	0.03	0.1809
			A	52	0.11	G/A	183	0.80	
						A/A	42	0.18	
AVPR1A	rs3021529	230	G	408	0.89	G/G	5	0.02	0.1809
			A	52	0.11	G/A	183	0.80	
						A/A	42	0.18	
DRD4	rs3758653	230	T	360	0.78	T/T	138	0.60	0.339
			C	100	0.22	T/C	84	0.37	
						C/C	8	0.03	
AVPR1A	rs3803107	230	G	388	0.85	G/G	167	0.73	0.2032
			A	70	0.15	G/A	54	0.24	
						A/A	8	0.03	
SLC6A4	rs4583306	230	A	261	0.57	A/A	74	0.32	0.8913
			G	197	0.43	A/G	113	0.49	
						G/G	42	0.18	
ITGB3	rs4642	230	A	323	0.7	A/A	113	0.49	0.8748
			G	137	0.3	A/G	97	0.42	
						G/G	20	0.09	
COMT	rs4646316	230	C	357	0.78	C/C	137	0.60	0.06229
			T	99	0.22	C/T	83	0.36	
						T/T	8	0.04	
DRD2	rs4936270	230	C	405	0.88	C/C	181	0.79	0.6793
			T	55	0.12	C/T	43	0.19	
						T/T	6	0.03	
COMT	rs737864	230	C	334	0.73	C/C	117	0.51	0.1851
			T	126	0.27	C/T	100	0.43	
						T/T	13	0.06	
FOXP2	rs7784315	230	T	403	0.88	T/T	176	0.77	0.7563
			C	57	0.12	T/C	51	0.22	
						C/C	3	0.01	
FOXP2	rs7799109	230	T	397	0.86	T/T	171	0.74	0.7821
			C	63	0.14	T/C	55	0.24	
						C/C	4	0.02	
COMT	rs4680	230	G	254	0.55	G/G	63	0.27	0.06229
			A	206	0.45	G/A	128	0.56	
						A/A	39	0.17	
FOXP2	rs6980093	230	A	263	0.57	A/A	77	0.33	0.6793
			G	197	0.43	A/G	109	0.47	
						G/G	44	0.19	
AVPR1A	rs10877969	230	T	388	0.84	T/T	165	0.72	0.6249
			C	72	0.16	T/C	58	0.25	
						C/C	7	0.03	

FONTE: A autora

Para investigar o efeito dos SNPs (análise transversal) sobre as variáveis de fluência verbal e percepção musical foram realizadas análises de regressão logística univariada, corrigidas pelo sexo, por meio do software R. Nestas análises, cada SNP foi tratado como variável independente e foram testados os três modelos possíveis de interação alélica (recessividade, dominância e aditividade). As variáveis dependentes incluídas nas análises foram: percepção musical; emissão de fonemas, voz, articulação, imitação, animal e fruta (Teste de Fluência Verbal Semântica), além dos SNPs. Para conversão das variáveis dependentes em dados binários (regressão logística), os dados foram separados como acima e abaixo da mediana (Apêndice 3). Para as análises multivariadas, também corrigidas pelo sexo, foram incluídos os SNPs (e correspondentes modelos de interação alélica) com valores de  $p < 0,30$  obtidos na regressão univariada.

Para investigar a associação dos SNPs na resposta à intervenção (coral – estudo longitudinal), a metodologia utilizada foi semelhante àquela descrita para a análise transversal. As alterações realizadas nas análises longitudinais referem-se ao tratamento das variáveis dependentes. Foram utilizadas as diferenças entre os valores das variáveis dependentes. Por exemplo, o valor da emissão de A depois do coral subtraído do valor obtido antes da intervenção – esta diferença foi utilizada como variável dependente nas análises de regressão. Estas diferenças entre antes e depois foram transformadas em dados binários, atribuindo o valor "0" para diferenças negativas e nulas e "1" para diferenças positivas.

## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### Genes, Language and Musicality: An Intersection

Paper Submitted in the International Journal of Neuroscience

Betina S. Moreschi Antonio<sup>1</sup>, Stephanie Elisabeth Quadrado<sup>1</sup>, Liliame M. F. O. Lehtonen-Souza<sup>2</sup>, Ricardo L. Rodrigues Souza<sup>1</sup>, Lupe Furtado Alle<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná.  
Curitiba – PR, Brasil*

<sup>2</sup> *Campus II, Universidade Estadual do Paraná  
Curitiba – PR, Brasil*

#### ABSTRACT

Many cognitive domains are shared by music and language. Both are complex cognitive functions that maintain close relationships with attention, memory, and motor skills. Both, music and language are present in the evolutionary history of the human species and demarcate different cultures and forms of communication. Given the importance and complexity of these two systems and the interest to uncover the neurobiological bases of both, many studies have emerged with great relevance. Even if environmental components, such as creation and lived experiences, influence these cognitive characteristics, they are not the only ones involved. Genes play an important role in the linguistic and musical formation of the individual. An example is the discovery of the *FOXP2* gene involved in speech and musical ability. In addition to *FOXP2*, the genes *FOXP1*, *CNTNAP2*, *ASPM*, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* and *DRD4* are also related to elements of verbal fluency and musical perception. In this review we compile the available evidence that highlight the intersection between genes, language and musicality and we describe how investigations of these candidate genes in multidisciplinary research contribute to unraveling the connections between genes and cognition.

Keywords: Genetic, polymorphism, language, music, musicality.

## **Introduction**

The materiality of language, or the ability of an individual to convey a fact, has its representation in communication. Human language can be a chain of articulated sounds, or a network of written marks, or a play of gestures, it does not matter; any practice be it the speech, be it the writing, be it the gesture, demarcates, means and mainly communicates a thought. Unravel the universal rules of language logic and understand its origin has been one of the major challenges of Neuroscience. The acquisition of language constitutes "a privileged arena" [92] for the debate of Genetics, Linguistics, Cognitive Psychology, Neuropsychology and Psycholinguistics.

Music and language share many properties. Both are complex, universal human traits found in all cultures around the world, involve perception and sound production, require memory capacity to store representations (words and chords) and combine them [1]. In the human brain, many regions overlap in the cognitive processes of speech and musicality [34]. It can be said that the human species being is both a musical and a linguistic species, since the mechanisms that make sense of sounds for the human being are transcribed in cognition through music and language [29]. There are four main theories that seek to explain how the evolution of these abilities occurred: independent evolution of music and speech; both evolved from a common ancestor; music has evolved from speech or the reverse. [42] Language and musical perception has been the focus of study and debate around the evolutionary nature of human cognition. In the investigation of the variables contributing to the development of these two cognitive functions is that the present work is based.

Considering the importance of these complex systems of language and musicality for the human socialization, by allowing communication and contributing to the global formation of the individual, studies seeking to elucidate the gear involved at the development of language and musicality are relevant. Even if environmental components, such as lived experiences,



influence these cognitive characteristics, they are not the only ones involved. [2] Within this perspective, if music and speech have common origins, for a theoretical deepening we must start from what is already known, this is, the activated regions in the brain and the genes already identified associated with these cognitive activities, such as the *FOXP2* gene.

The discovery of *FOXP2* role in speech emerged from the study of the KE family (medical name designated for a British family), which had individuals with a severe speech disorder called developmental verbal dyspraxia, characterized by difficulty in making and coordinating the precise movements required for the production of clear speech [83]. Three generations of this family were analyzed, where half of its members suffer from this speech disorder. Half of the children of affected individuals have the disorder, and none of the children of unaffected members presents the disorder. Such disorder has been linked to a mutation in the *FOXP2* gene on chromosome 7. The speech disorder of the KE family is not only a specific language disorder, but also affects oral movements, speech and rhythm production abilities. Other studies with individuals of the KE family have shown association with alterations in perception and rhythmic speech production, which suggests that this gene is related to musical rhythm. Starting from the principle that the *FOXP2* gene has been identified as the language gene, it can be reaffirmed that musicality and language may present a common point of origin. [108] In addition to *FOXP2*, the genes *FOXP1*, *CNTNAP2*, *ASPM*, *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* and *DRD4* are also related to elements of verbal fluency and musical perception (here selected as candidate genes, based on biological hypotheses from previous literature).

However, there are few works associating genes with such characteristics, which contributes to the fact that the evolutionary models of these abilities are very controversial and the biological mechanisms involved have not yet been unraveled. In this paper, we compiled studies about the ten candidate genes mentioned above, their associations with the cognitive functions of language and musicality, and their phenotypic correlations. In this way, it is

expected to add new information regarding verbal fluency and musicality variability, as well as their biological bases.

### ***Language and Verbal Fluency***

Verbal communication mediated by speech and language is a unique characteristic of the human being and it has been an important instrument of study to understand the development of other species. The ability to develop articulate discourse depends on some skills, such as fine control of larynx and orofacial motor skills, which are absent in chimpanzees and other great apes. [24] The scientific interest in understanding how language is represented and processed in the brain and how it changes after a brain injury is not recent. The scientific study of brain-language relations began in the late nineteenth century, but descriptions of language disorders resulting from brain injury were only published in the early twentieth century. From then on scientists of the most varied fields of action were attracted by the studies of the language pathologies.

The language is included among the mental faculties located in the brain. However, scholars turn to the research of human intelligence, and the processes related to it, broaden their horizons, adding to their interests anatomical-physiological findings related to language and its changes. Thus arose the Afasiology, the genesis of modern Neurolinguistic. [13]

### ***Music, Musicality and Musical Perception***

What are the evolutionary origins of music? What is the purpose of music in our lives? Why is music present in all forms of human culture? Like language, is music an exclusively human capacity? Such questions have been important research focus for many years. [43, 111, 44] For Peretz, musicality can be defined as a natural trait of spontaneous development based and limited by biology and cognition. Music, on the other hand, can be defined as a social and

cultural construct based on this same musicality. [43] Today, researchers seek to unravel the constitutive elements of musicality, that is, which biological and cognitive mechanisms are involved in perception, appreciation and in the elaboration of music. A broad description of these mechanisms is an important key to the advance in the perception of the evolution of musical cognition.

The inability to decipher how cognitive traits have evolved has been the subject of argumentation. [63] However, to understand whether music is based on human biology, whether it played any part in our survival as a species and, if so, whether musicality resulted from natural or sexual selection, [43] it is necessary to investigate the fundamental mechanisms of musicality. For example, "beat induction", a basic cognitive mechanism that can be presented as fundamental to musicality, allows us to synchronize the regular pulse of the music with certain movements. Thus, through this cognitive ability we can listen to a song and dance at the same time. On this basis, it can be said that this is a fundamental cognitive mechanism that may well have contributed to the origins of music. [45,115] Thus, there is a network of evidence based on the hypothesis that musicality is a cognitive adaptation. Within this network, different modes of evidence are pooled to support a specific evolutionary hypothesis. The combination of psychological, medical, physiological, genetic, phylogenetic, and cross-cultural evidence indicates that musicality is a cognitive adaptation. [44] These different conceptions are necessary to understand the degree of complexity of music and musicality, making the study of musicality a truly interdisciplinary endeavor. [43]

Throughout the history of humanity, music has always been present and has proven to be an important instrument to understand human cognition. [56] The human fetus in utero is able to hear and respond to external and internal (maternal) sounds.[81] The perception, production and processing of sounds had been developed by the human being in the art of music. The sound is perceived in the auditory pathway and recognized by the auditory cortex, then

propagated in the form of electrical signals through the auditory nerve to the brain, where final recognition will occur. [79] Neuroimaging studies have shown that the perception of sound also stimulates several other areas of the brain. [56, 82] Beyond the neuroimaging studies, the evolution of molecular techniques allowed the recognition in the human genome of underlying genes associated with cognition and behavior. In this way, the search for genetic correlates and musicality had a great increase. Today, certain chromosomal regions are associated with absolute pitch and musical aptitude and the researchers have investigated association of candidate genes with musicality throughout the genome. [77, 38]

### ***Cognitive Functions, Language And Musicality***

The evolution of language studies is associated with the name of Paul Broca [41] (1861). Broca accompanied a patient who suffered a neurological disorder and, although preserving language understanding, had verbal production summed up as the "tan" monosyllable (pseudonym for which the patient became known). After ten years in hospital, "Tan", probably having gone through another neurological episode, had his condition aggravated and lost the movements of his right arm. From the patient's history and autopsy observations, Broca divided the case into three stages and concluded that the initial lesion had been located at the base of the third frontal gyrus of the brain, origin of the isolated deficit of the language that the patient presented at first. [1] From this fact, Broca identified this region as the center of language in the brain.

Since then, the area of Broca is considered of great importance to the production of speech, but its true function in the process of the cortical language networks is still unknown. A recent study [34] used direct cortical recordings (electrocorticography – EcoG is an invasive procedure, to be performed a craniotomy, a surgical incision into the skull, is required to implant the electrode grid) to verify language processing during repetition of written and

spoken words. It was then discovered that Broca's area intermediates stimuli of sensorial expressions of words in the temporal cortex for each homologous articulatory gesture in the motor cortex. However, that same area is silenced during the articulation itself. Broca's area has been associated with a variety of processes involving the segmentation and linkage of different types of linguistic information. [35,42,10] The study show that while repetition and single word reading do not involve semantic and syntactic processing, they require an operation that links phonological sequences with gestural motor processing. In this way, the Broca area is not the basis of the articulation of speech, but rather a key in the manipulation and routing of neural information in cortical networks responsible for speech production.[34]

With the advancement of neuroscience, a new organization of brain processing for cognitive abilities has come to be accepted. According to the new concept, the brain is organized as complex distributed, multimodal and integrated parallel networks with a cognitive process consisting of a continuous and often redundant flow of information dynamically modulated by experience and the external environment. [18] Studies of the neural basis of language continue to be developed around the world. New models of language processing in the brain have emerged, among them the evolutionary model [36] for which language is processed through two distinct pathways, dorsal flow and ventral flow, which occurs according to the stages of the functional aspects of language, from perception to expression.

Human cognition and its underlying structures have been the focus of investigations over the past few years. Music has been an important instrument in these investigations, since musical perception involves complex brain functions underlying acoustic analysis, auditory memory, auditory scene analysis, and syntax processing and musical semantics. [55] The human being is the only species that learns and develops the art of playing a musical instrument, which can occur individually or in groups. Producing group music is an activity that requires a lot of

brain effort and encompasses all cognitive functions, including perception, action, emotion, learning and memory. [56]

The cochlea is the organ responsible for translating acoustic energy into neural activity that will be gradually transformed into the auditory brainstem. This transformation is indicated by different neural response properties such as pitch, roughness, intensity and interaural disparities, which are integrated and regulated in the superior olivary complex and the inferior colliculus. [95, 58] This activity induces a pre-processing of the auditory stimulus that is perceived at the level of the superior colliculus and thalamus, from which the auditory information is transmitted to the primary auditory cortex. [50] More detailed information about the auditory characteristics, such as pitch height, pitch chroma, timbre, intensity and roughness are transmitted in the auditory cortex. [50, 104, 31] Once these auditory characteristics are expressed, the information of the auditory stimulus enters the auditory sensory memory, the Gestalten auditory stage is formed, entailing processes of melodic, rhythmic, tonal and spatial grouping, that is, a considerable part of the auditory scenario analysis and auditory flow segregation.

The grouping of acoustic events follows Gestalt principles as similarity, proximity and continuity. In addition to being important for day-to-day music processing, these operations also serve to separate the voice of an interlocutor during a conversation from other sound sources in the environment. In this way, the function of these operations is to recognize and follow acoustic stimuli and to establish a cognitive representation of the acoustic environment [55] which may be easily perceived as highly adaptive characteristics. All these factors are capable of happening as a function of auditory perception.

### ***Genetic Basis of Language and Musicality***

In recent years, the unraveling of human biology has been heavily influenced and transformed by the advancement of molecular technologies, which allowed the recognition of genomic elements associated with, previously inscrutable human characteristics. The main neurobiological pathways involved in characteristics such as cognition and human behavior could be deciphered from the recognition of underlying genes. [38]

Today, investigations of the origins of human cognition have won ground and allowed the collection of hypotheses that can be tested through data collection, both in the natural and experimental environments. [29] The participation of molecular and neurobiological substrates in the questions of human cognition should be considered for the construction of theories that deal with the biological bases of language. Genetic investigations of neurodevelopmental disorders, such as apraxia of speech, specific language disorder and dyslexia, were crucial to discovering the molecular basis of human speech and language skills. [39] Often language disorders cannot be explained, since verbal fluency is compromised despite cognitive balance and adequate environmental stimulation. Many of these disorders are found in a multigenerational way in families, suggesting that genetic factors are involved. However, their etiologies at the molecular level are still not well understood. [80]

Association studies and genetic molecular analysis for language-specific disorders have been focused on research in families. From the study of a British multigenerational family known as the KE family in the early 1990s, there was a suspicion of a relationship between dyspraxia (neurological dysfunction that impairs the expected performance of certain motor functions) and the *FOXP2* gene, which led neuroscientists to focus on the case of this family that presented the same speech / expression disorder in successive generations.[28,30]

Just as with the language they have emerged interest in uncovering the biological basis of other cognitive functions such as musicality. It is well known that musical skill requires a broad cognitive and multisensory spectrum to be developed. The biological basis involved in the performance of musical activity is still unknown, but many neuroscientific studies portray the functional and structural difference between the brain of musicians and non-musicians. [14] Among the musical activities we can highlight singing, improvisation, composition of a theme and dance: all these activities involve a series of behavioral, cognitive and social processes. Developing musicality is an important factor in assisting the development of higher mental functions, that is, auditory processing, linguistic and metalinguistic skills, and cognitive processes. The way in which the individual lives their experiences is critical in shaping their personality and behavior. [116] Today, however, it is known that these factors do not act alone, the interaction with genetic factors results in the individual formation of each one. Neuroimaging studies demonstrate that musical activity activates different areas of the brain, which allowed the hypothesis that the two cognitive functions, musicality and language, overlap and share a common genetic background.

From the lens of Genetics, studies conducted in families and also with twins show that genetic components are involved in the incidence of speech and language development disorders.[39] The most known gene that has been identified in these language disorders is *FOXP2*. This gene encodes a transcription factor that binds to specific regions of DNA activating or inactivating gene transcription; such genes may be involved in speech, language, or motor motions.[47] *FOXP2* is expressed in various regions of the brain, including cortex, basal ganglia, thalamus, cerebellum, and medulla. It is a gene responsible for controlling the growth and differentiation of a class of neurons destined for innervated tissues involved in language production. Therefore, two functional copies of *FOXP2* appear to be necessary for normal acquisition of oral language. [24] The overall picture resulting from the *FOXP2* gene mutation



leads to a discussion of (inter) dependence relations that may be established between language and other human cognitive domains.

Because it is a transcription factor expressed in the cerebral cortex, *FOXP2* [84] probably behaves like a pivot among other genes that are relevant to speech and language phenotypes, and therefore are candidates for association with language disorders (39). The *CNTNAP2* gene [109] is a good example of this influence, since it appears to be associated with language-specific disorders. *CNTNAP2* encodes a neurexin protein and is expressed in the developing human cortex; homozygous mutations of loss of function cause childhood-onset epilepsy followed by mental retardation and language regression.[98] In a study of 180 British families, children with specific language disorders were analyzed. Significant associations were found between the results from the nonsense word repetition test (NWR) and a group of preselected single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *CNTNAP2* (Contactin Associated Protein Like 2) gene. High heritability, as well as resistance to environmental factors, appear verified to the deficits related to the results of NWR, characterizing, in this way, a very relevant endophenotype [75]. The *FOXP2-CNTNAP2* pathway provides a mechanistic link between clinically distinct syndromes involving disrupted language [97]. Another gene from the P subfamily of the FOX (forkhead box) transcription factor family that also appears to be associated with language disorders is *FOXP1* on chromosome 3p13 (regional Fst 0.07361), recent research has found that this gene is implicated in autism spectrum disorders (ASD) and in intellectual disabilities (ID) with great language impairments [4].

A study by the University of Finland highlighted the hypothesis that music and language share a common genetic background by identifying genes involved in the development of human language and cognitive disorders. [86] Among them, *FOXP2* was implicated in human speech and language [78] and has been the target of positive selection during recent human evolution [72]. The *VLDLR* (Very Low Density Lipoprotein Receptor) gene, on chromosome

9p24.2 (regional FST = 0.0646) is a direct target of *FOXP2* [65]. Studies have reported an overlap between the neural and behavioral faculties of language and music, thus suggesting a sharing of linguistic and musical abilities. *VLDLR*, together with *FOXP2* were found to be members of singing-regulated gene networks unique to the song-specialized basal ganglia subregion, striatopallidal area X in the zebra finch.[65, 78] A possible evolutionary conservation of the biological processes related to musical aptitude is suggested, since the analyzes of candidate regions carried out in the referred study contained several genes that are known to be involved in the processes of perception and production of songbirds (for example, *FOXP1* and *VLDLR*). [65]

Another gene admissible for playing a role in the functioning of the cerebral cortex is the *ASPM*, which determines cognitive consequences. [19] This gene encodes a protein that has an important function for cell division in the developing brain, being responsible for maintaining a regulated division of the neural progenitor cells that will give origin to the neurons. [49] *ASPM* variants were associated with language development, [20] single word reading and proficiency in the production of speech sounds [52] and the perception of lexical tone in Mandarin. [117]

Many studies have shown a genetic influence on the different disorders of communication and language. [76] The rate of comorbidity between speech-sound-disturbance (SSD), language impairment (LI) and reading disability (DR) is very high. These three communication disorders are also associated with similar deficits of cognitive abilities or "endophenotypes" such as phonological memory (PM), phonological awareness (PA), vocabulary, and appreciation of sound symbol relationships. [61] Therefore, PM endophenotypes, vocabulary and reading decoding are important elements to decipher such communication and language disorders, noting that the regulation of executive functions related to these cognitive domains occurs in the same regions of the brain. [6] The analysis of the endophenotypes revealed genetic effects

that may be relevant for SSD, LI and DR; linkage analysis identified significant connections with the same chromosomal regions determined by different communication disorders. [68] Based on the hypothesis that neuronal genes can be influenced by common endophenotypes in language disorders, other genes related to cognitive functions have been sources of study, among them are the arginine-vasopressin 1A receptor (*AVPR1A*), the D2 dopaminergic receptor (*DRD2*) and the microcephaly gene (*ASPM*). [97]

In humans, as well as in other mammal, the hormone vasopressin arginine (AVP) plays a prominent role in controlling higher cognitive functions such as memory and learning. The AVP receptor 1A, which is encoded by the *AVPR1A* receptor gene mediates the influences of the AVP hormone in the brain. Studies have shown an association of the hormone arginine-vasopressin (AVP) with social behavior and vocalization, [116] other associations have also been highlighted, such as autism and cognition. [108] The AVP1a receptor (*AVPR1A*) was associated to the communication disorder and LI language in cases of autistic children. [108] The *AVPR1A* gene was also associated with musical and phonological memory.[67]

Polymorphisms in genes involved with serotonin neurotransmission are associated with behavior and musical aptitude. [60] The *SLC6A4* gene (also known as 5-HTT-5 hydroxytryptamine transporter, SERT1-serotonin transporter 1, OCD1 - obsessive-compulsive disorder 1) is located on chromosome 17 (17q11.2), encodes the serotonin transporter (SERT) and is expressed in the brain, especially in the areas involved with emotions. [107] The serotonin transporter regulates synaptic concentrations of serotonin and influences many functions such as perception, emotions, and cognitive activities. [64] *SLC6A4* polymorphisms, along with the vasopressin arginine receptor gene (*AVPR1A*), have been associated with artistic creativity and short-term musical memory in professional dancers. One study of the Hebrew University of Israel hypothesized that the epistatic interaction between *AVPR1A* (RS1 and RS3 promoter microsatellites) and *SCL6A4* (The *5-HTTLPR* promoter region and the intron 2 VNTR)

contributes to the creative dance phenotype. In addition, the association between these genes reflects the social-sensory-motor integration. [3] Another study suggested the hypothesis named choir membership, according to which allelic variants in *SLC6A4* and *AVPR1A* genes, known to be associated with musical aptitude, would also be associated with a related behavioral outcome, namely choir membership. They found that STin2.9 and STin2.12 alleles, in the *SLC6A4* gene, were more common in choral singers than in non-musicians, and the STin2.10 allele less common. In the same group, no overall difference was detected for allele frequencies in the *AVPR1A* gene at RSI, RS3 and AVR polymorphisms. STin2 has been widely investigated in connection with psychiatric or neurological disease. The study found that with respect to behavioral traits, participation in a choir of success involves many qualities. It is possible that these qualities are associated with STin2 polymorphism in singers, not musical ability. The study concluded that the STin2 VNTR in the *SLC6A4* gene is associated with choir membership in this study. Allele frequencies at other *AVPR1A* and *SLC6A4* polymorphisms, were similar in choral singers and non-musicians. Therefore, one possible interpretation of the results is that genetic factors other than those affecting musical ability alone may influence whether an individual belongs to a choir or not. [71]

A recent study identified the most studied polymorphism of this gene ( ) is involved in speech coding in the human subcortical auditory pathway. In this study serotonin was shown to be fundamental for modulating the cerebral response to speech sound at the cortical and subcortical level. Participants with low expression of serotonin transporters had higher signal-to-noise ratios, as well as a greater representation of the periodic part of the syllable than participants with medium to high expression, possibly adjusting the synaptic activity to the characteristics of the stimulus and, therefore, more suppression noise. Such results demonstrate the involvement of *5-HTTLPR* polymorphism in subcortical auditory coding,

adding genetic potentials to the questions that guide the human subcortical response to speech sounds. [59]

Also related to serotonin is the gene *ITGB3* ( $\beta 3$  integrin), whose protein is a signal receptor. This gene is expressed in platelets and neurons (more specifically in the post-synaptic membrane). Associations were found between *ITGB3* and serotonergic function, where *ITGB3* (rs5918 / rs15908) interacts with *SLC6A4* (*5-HTTLPR* / intron 2 VNTR) modulating serotonin reuptake activity, consequently modulating the serotonergic system of the brain, and a behavioral phenotype (autism) that is mediated by serotonin. [114] Interactions have been demonstrated between *ITGB3* and *SLC6A4* and its association with autism spectrum disorder, a study identified a significant two-way interaction between markers in *SLC6A4* and *ITGB3*, indicating that epistasis between variants in these two genes is associated with increased risk to autism, even though the same markers do not show an individual association with the disease. This result may illustrate an extreme case that could, however, be common for complex traits, in which testing for interaction between genes uncovers a genetic liability dependent on gene interaction even when the genes involved show no independent main effect on the phenotype. [15]

The dopamine D2 receptor gene *DRD2*, from the dopamine receptors family, which is located on chromosome 11 (11q22-q23), encodes the D2 subtype of dopamine receptor. This G protein coupled receptor inhibits adenylate cyclase activity. A missense mutation in this gene causes myoclonic dystonia; other mutations have been associated with schizophrenia. The alternative splicing of this gene results in two variant transcripts encoding different isoforms. [85]

The role of the D2 gene for dopamine receptors (*DRD2*) has been studied in conjunction with various cognitive processes, including intelligence, learning from mistakes and creativity. The dopamine receptor gene *DRD2* has great expression in the central nervous system, especially

in regions that involve planning and reward. Polymorphisms of this gene were associated with attention deficit, hyperactivity, impulsivity and other psychosocial behaviors. [5] The dopamine D2 receptor (*DRD2*) was associated with the activity of the cortical-subcortical motor region. [27] Attention deficit disorder is regularly comorbid with various communication and language disorders, and considering this comorbidity, *DRD2* has become a candidate gene for communication and language disorders. In a Chinese Han population study *DRD2* was associated with stuttering, [57] another study demonstrated association between the A1 allele of the *DRD2* gene and reduced verbal abilities in adolescence and early adulthood [7] and also a SNP (rs11604671, rs2734849, rs1800497, rs6278) in the *DRD2* was associated with communication and language disorders in tests of non-words and verbal comprehension.[21]

The *DRD4* gene (dopamine receptor D4), from the dopamine receptor family, which is located on chromosome 11 (11p15.5), codes for the D4 subtype of dopamine receptors. This gene is widely expressed in the central nervous system, especially in planning and reward related regions. The 48pb VNTR ("variable number of tandem repeats") polymorphism, located in the third exon, has nine different alleles. [67] The repeat sequence of the *DRD4* 7R allele suppresses the expression level of *DRD4* compared to the *DRD4* 2R and 4R alleles. [73] This, polymorphism has been associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder [12] Obsessive Compulsive Disorder (OCD) [110], impulsivity [22] literacy skills, and executive functions. [51]

In a study of 159 Dutch children enrolled in kindergarten and first year, the cognitive functions of literacy skills and executive attention were tested in order to investigate whether the anticipated dopaminergic firing decreased, is related to the abilities to literacy, and also whether executive attention is a mediator between this allele and literacy skills. After three months of kindergarten and 1st grade education, it was observed that the dopamine D4 gene is associated with 10% of the differences found among children for literacy skills, which

confirms the genetic influence on reading difficulties. In other words, this study indicates that the dopamine system, the anticipated firing of dopaminergic cells decreased (typical of the long variant of the *DRD4* allele), can cause problems in the learning process of reading due to altered executive attention, which may clarify the comorbidity found between reading disorders and attention deficit. [51]

In another study at the University of Pavia in Italy, researchers investigated the expression of the dopamine receptor *DRD4* in peripheral blood lymphocytes in healthy adult musicians and in patients with autism spectrum disorder (ASD) under the hypothesis that dopaminergic system may contribute to the biological dimensions of musical abilities in both musicians and autistic individuals. People with autism spectrum disorder (ASD) have communication deficits, severe impairments in social functioning, and stereotyped behaviors. Although the interactional issues are compromised in the autistic there are reports that they may show a special interest in music. Studies have suggested a key role for the dopaminergic system in reward psychobiology, including the enjoyment of music. This study found that musicians and autistic individuals presented greater expression of the *DRD4* receptor in the lymphocytes when compared to the controls. The dopamine receptors are expressed in the mesolimbic and mesocortical areas, regions involved in the reward process and such a process of reward has its connections modulated by the activity of listening to music. [86] Therefore these findings add evidence to the existence of a molecular association between the dopamine *DRD4* receptor and musical abilities in musicians and autistic individuals, probably through structures responsible for the reward system and evaluation of emotions.

Dopamine is an important regulator of emotions, motivation and attention, being involved in mood modulation, hormonal secretion, reinforcement and reward. [53] The *COMT* gene encodes an enzyme called catechol-O-methyltransferase, which is produced primarily by nerve cells in the brain. [112] It is an essential enzyme for the degradation of dopamine in the

prefrontal cortex and plays a major role in regulating the levels of this neurotransmitter in the brain. [112] This gene has been extensively investigated for its involvement in cognitive function and psychiatric illness. Several studies have shown evidence of a dopaminergic influence on language ability. [37] The substitution of a valine amino acid for a methionine occurring in the fourth exon of this gene (Val158Met) reduces its enzymatic activity; therefore, Val158Met modifies *COMT* modulated actions, which include executive functions, working memory and emotional processing. Studies have shown that this variation is associated with intelligence.[93]

In a study of 246 healthy Japanese elementary school children (123 boys and 123 girls, aged 6 to 10 years), the role of the Val158Met polymorphism as an genetic component in language development was investigated. The language was evaluated through a linguistic test and cortical responses recorded during the processing of the language, using a task of repetition of functional words and infrared spectroscopy. The association of *COMT* in the performance and processing of the language was detected. It is worth noting the differences found: the Met subjects overcame the Val homozygous in language capacity during the first years of elementary school (6 to 8 years), and the homozygous Val showed significant development during the last years of elementary school ( $t(92.5) = 2.628, P = 0.010^{**}, MM + VM > VV$ ) By contrast, no main effect of the *COMT* genotype was identified in the old group. Additionally, while a significant age effect on the test scores was identified among the Val homozygotes ( $t(94.8) = -2.686, P = 0.009^{**}, \text{young} < \text{old}$ ). Therefore, a significant interaction was identified between the *COMT* genotype and age dependant language development. [100]

It is known that while learning a second language, by virtue of cerebral plasticity, a reorganization of human brain tissues probably occurs. This interaction between neuroanatomic attributes and adult learning presented to a second language is demonstrated through imaging tests. Another study investigated the influence of *COMT* genotypes and the variation of the



diffusion properties of white brain fibers in the learning process of a second language. To this end, Chinese students enrolled in an intensive English immersion program at the University of Washington were recruited. The relationship between the diffusion properties of brain white matter fibers and the immersion process varied in individuals with different *COMT* genotypes. Individuals with Methionine (Met) / Valine (Val) and Val / Val genotypes showed higher fractional anisotropy and less radial diffusivity during immersion, and individuals with the Met / Met genotype showed the opposite of the genotypes above. In this way, such findings suggest that second language learning in adults is accompanied by white matter diffusion properties in an area of the brain known to be important for learning. [66]

*COMT* is an essential enzyme for the degradation of dopamine in the prefrontal cortex and plays an important role in regulating the levels of this neurotransmitter in the brain [112]. The substitution of a valine amino acid for a methionine occurring in the fourth exon of that gene (Val158Met) reduces its enzymatic activity, so VAL158Met changes the actions modulated by *COMT*, which include executive functions, working memory and emotional processing. Studies have shown that this variation is associated with intelligence [105], memory [94], emotional difficulties and addiction [102], as well as some musical characteristics such as pitch recognition and improvisation [101].

### ***Language and Musicality***

Although it has been widely recognized that there are similarities between speech, language and musicality, several researchers explain this by considering musicality as an epiphenomenon of language. [46] In the history of evolution, the common or independent origin of music and language was a point of greatest interest among scholars. For Rousseau [89] and Darwin [17] music and language had a common origin. Rousseau advocated the idea that the first languages were sung and not spoken, and Darwin believed that music evolved from the calls

of love produced during the breeding season to enchant people of the opposite sex. The common origin of music and language was also favored by Spencer, an English philosopher, who proposed a physiological theory, the primary function of music and language being the intention to express emotions. [8] This concept had already been developed by Descartes (1618/1987) in his work "Labrégé de musique", in which he divides music into three basic components: the physical aspect of sound, the nature of sensory perception and the effect of this perception in the listener.

Considering that language and music share many similarities it is justified the existence of correlated research regarding the evolution of each of these cognitive functions, that is, the evolution of the language can inform about the evolution of music and vice versa. It is known that the activities of language and music are behaviors typical of the human species, but the reconstruction of the first stages of these behaviors in our ancestors is only possible indirectly, since behavior and cognition do not fossilize.[8] This fact strengthens intelligence in the processes of language and music behavior, enabling human comprehension as a result of an interaction of cultural and bio-cognitive actions, through an evolutionary modeling. [86] Beyond the theoretical hypothesis of dominance of one process over the other, and also much more than exclusively biological or cultural explanations for the behavior of language and music lies the concept of coevolution, which establishes that minds in evolution shape new behaviors and evolving behaviors shape new minds, in other words, the environment may change accidentally, or it can be altered in a directional way by the behaviors of the species that populates it. For a given generation or period, genes affect behavioral traits. Behavioral patterns also adapt and modify their environment. In turn, behavioral changes in the environment can affect the fitness landscape of a species, in turn influencing the genes that are transmitted to the next generation. [8]

## ***Conclusions***

The study of language and musicality and their interrelationships can contribute to unraveling their basic underlying mechanisms, cognitive and biological, their functions and courses of development. A growing body of evidence suggests that musical activities can improve the auditory brain and develop superior cognitive functions, including language skills.[59] Deciphering neurogenetic pathways that establish relationships between the cognitive functions of language and musicality and candidate genes can be an excellent a resource that promises to help in the diagnosis and treatment of language and communication disorders and also contribute with new data and information regarding the population variability of verbal fluency and musicality. The initial clues come from the identification of genetic risk factors implicated in language developmental disorders. The underlying genetic architecture is complex, involving a range of molecular mechanisms.

As in the case of the *FOXP2* gene [28] in which mutations cause serious problems with the sequencing of speech sounds, as well as variants of the *CNTNAP2* gene that are associated with typical forms of language impairment, as well as, the *FOXP1* gene that appears associated with the autism phenotype, severe language delay and motor coordination deficit. [4] The serotonergic neurotransmission genes and the genes they have enrolled are more important in cognitive functions [88], the association of the 5-*HTTLPR* polymorphism of the *SLC6A4* gene with the relationships between the subcortical response in the human species and the speech sounds is confirmed [59]. This same polymorphism, as well as the *AVPR1A* gene, are associated with musical aptitude, confirming the tendency of adherence and participation in choral activities[3]. Interactions between *SCL6A4* and *ITGB3* genes were demonstrated and associated with autism spectrum disorder and reduced language [65], however, can benefit the musical aptitude. It is known that dopamine is an important regulator of emotions, motivation and attention, being involved in the mood modulation, hormonal secretion, reinforcement and

reward [53]. Polymorphisms of the dopaminergic system genes, *COMT* (VAL158 MET), *DRD2* (rs6278) e *DRD4* (VNTR), were associated with intelligence, memory, emotional difficulties and dependence, as well as some musical characteristics such as pitch recognition and improvisation [93], autism phenotype, severe speech delay, motor coordination deficit, change in executive functions, working memory and emotional processing, reduced literacy skills, reading difficulties, stuttering [100]. And, also, with reduced verbal skills during adolescence and early adulthood and reduced phonological memory and reading skills [7].

Therefore, there are many points in common in studies of the evolution of music and language, for example, in both fields, a corpus research complemented by laboratory psychological tests, electrophysiology and neuroimaging studies, and comparative animal experiments. The questions raised in research involving the two cognitive functions are often interlaced. Therefore, language and music within a common framework provide important insights and testable hypotheses in both areas. [69] It is expected that this review will bring significant contributions to the different areas that seek to unravel the processing of these two cognitive domains in the brain and their interrelationships with the biological bases and evolution of the human species, as well as an incentive for future research.

### ***Competing Interests***

The authors have no competing interests. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

### ***Financing***

The financing granted is part of the resources expended by the Brazilian government, for the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel - Ministry of Education (Capes

- MEC), with a view to complementing the efforts Brazil, seeking to train high-level teachers and researchers to its insertion in the academic and research environment of the country.

### **References**

1. Antonio, B.S.M., (2004) Interdependence Relations Between Orality and Writing in a Case of Aphasia. Dissertation (masters) UFPR.
2. Ardila A., Bernal B., Rosselli M. (2016). How localized are language brain areas? A review of Brodmann areas involvement in oral language. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 31, 112–122. 10.1093/arclin/acv081 [PubMed]
3. Bachner-Melman R., Dina C., Zohar A. H., Constantini N., Lerer E., Hoch S., et al. (2005). *AVPR1A* and *SLC6A4* gene polymorphisms are associated with creative dance performance. *PLoS Genet.* 1:e42. 10.1371/journal.pgen.0010042 [PMC free article] [PubMed]
4. Bacon C., Rappold G.A. The distinct and overlapping phenotic spectra of *FOXP1* and *FOXP2* in cognitive disorders (2012) *Hunt Genet*, 131, pp. 1687-1698.
5. Bakermans-Kranenburg, M. J. and M.H. Van Ijzendoorn, (2011) Differential Suceptibility To Rearing Enviroment Depending on Dopamine – related genes: Knew evidence and a meta-analysis. *Dev Psychopathol* 23:39-52.
6. Barbey A. K., Colom R., Solomon J., Krueger F., Forbes C., Grafman J. (2012). An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain* 135:1154–1164. 10.1093/brain/aws021 [PMC free article] [PubMed]
7. Beaver KM, Delisi M, Vaughn MG, Wright JP., (2010) Association between the A1 allele of the *DRD2* gene and reduced verbal abilities in adolescence and early adulthood. *J Neural Transm.* 117(7):827–830. [PubMed]

8. Besson M, Chobert J, Marie C., (2011) Transfer of training between music and speech: Common processing, attention, and memory. *Frontiers in Psychology*.2:94. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00094.[PMC free article] [PubMed]
9. Blum K. et al., (2016) Hypothesizing Music Intervention Enhances Brain Functional Connectivity Involving
10. Burton MW., Small SL., Blumstein SE. (2000) The role of segmentation in phonological processing: An fMRI investigation. *J Cogn Neurosci*. 12(4):679–690. [PubMed]
11. Cain, K. & Oakhill, J., (2011) Matthew effects in young readers: reading comprehension and reading experience aid vocabulary development. *Journal of Learning Disabilities*. 44, 5, p. 431-443 13 p.
12. Camarena B, Loyzaga C, Aguilar A, Weissbecker K, Nicolini H., (2007) Association study between the dopamine receptor D(4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 17:406–409. [PubMed]
13. Caplan D., (1987) *Neurolinguistics and linguistic aphasiology*. Cambridge: University Press.
14. Chakravarthi Kanduri et al., (2015) The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians, *Sci Rep*. 5: 9506.
15. Coutinho AM, Sousa I, Martins M, Correia C, Morgadinho T, Bento C, Marques C, Ataíde A, Miguel TS, Moore JH, Oliveira G, Vicente AM., (2007) Evidence of epistasis between *SLC6A4* and *ITGB3* in autism etiology and in the determination of platelet serotonin levels. *Hum Genet*. Apr;121(2):243-56.
16. Cutting LE, Clements-Stephens A, Pugh KR, Burns S, Cao A, Pekar JJ, Davis N, Rimrodt SL., (2013) Not all reading disabilities are dyslexia: distinct neurobiology of specific comprehension deficits. *Brain Connect* 3(2):199–211. doi: 10.1089/brain.2012.0116. [PMC free article] [PubMed]

17. Darwin C. (1871/1981). "The descent of man and selection in relation to sex," in Facsimile of the First Edition, Original Edn. (Princeton NJ: Princeton University Press;). [John Murray, London].
18. De Benedictis A., Duffau H., (2011) Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery* 68: 1709–1723; discussion 1723. [PubMed]
19. Dediu D, Ladd DR. (2007) Linguistic tone is related to the population frequency of the adaptive haplogroups of two brain size genes, *ASPM* and *Microcephalin*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(26):10944–10949. [PMC free article] [PubMed]
20. Dediu D., (2011) Are languages really independent from genes? If not, what would a genetic bias affecting language diversity look like? *Hum Biol*. 2011;83(2):279–296. [PubMed]
- Dopaminergic Recruitment: Common Neuro-correlates to Abusable Drugs. *Molecular Neurobiology*,
21. Eicher JD, Powers NR, Cho K, Miller LL, Mueller KL, Ring SM, Tomblin JB, Gruen JR., (2013) Associations of prenatal nicotine exposure and the dopamine related genes *ANKK1* and *DRD2* to verbal language. *PLoS ONE*. 8(5):e63762. [PMC free article] [PubMed]
22. Eisenberg DT, Mackillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, Lisman SA, Lum JK, Wilson DS. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: A *DRD2* TaqI A and *DRD4* 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct*. 2007;3:2–2. [PMC free article] [PubMed]
23. Emanuelle E., et al., (2009) Increased dopamine *DRD4* receptor mRNA expression in lymphocytes of musicians and autistic individuals: bridging the music-autism connection. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, v. 51, n. 3, p. 3–6,

24. Enard W., Przeworski M., Fisher SE., Lai CS., Wiebe V., Kitano T., Monaco AP., Pääbo S. (2002) Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature*.
25. Ensembl. No Title. Disponível em:  
<<http://www.ensembl.org/info/about/publications.html>>.
26. Ensembl. No Title. Disponível em:  
<<http://www.ensembl.org/info/about/publications.html>>.
27. Fazio L, Blasi G, Taurisano P, Papazacharias A, Romano R, Gelao B, Ursini G, Quarto T, Lo BL, Di GA, Mancini M, Popolizio T, Rubini G, Bertolino A. (2011) D2 receptor genotype and striatal dopamine signaling predict motor cortical activity and behavior in humans. *Neuroimage*. 54(4):2915–2921. [PubMed]
28. Fisher SE, Lai CSL, Monaco AP.(2003) Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci*. 26:57-80.
29. Fisher, S. E. (2017). Evolution of language: Lessons from the genome. *Psychonomic Bulletin & Review*, 24(1), 34-40. doi: 10.3758/s13423-016-1112-8.
30. Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Monaco AP, Pembrey ME. (1998). Localisation of a Gene Implicated in a Severe Speech and Language Disorder. *Nature Genetics*, 18, 168-170.
31. Fishman Y. I., et al. (2001) Consonance and dissonance of musical chords: Neural correlates in auditory cortex of monkeys and humans. *J. Neurophysiol.*, 86, pp. 2761-2788
32. Fishman Y. I., et al. (2004) Auditory stream segregation in monkey auditory cortex: effects of frequency separation, presentation rate, and tone duration *J. Acoust. Soc. Am.*, 116, pp. 1656-1670



33. Fletcher P.C., Shallice T., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., Dolan R.J., (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain* 121, 1249–1256.
34. Flinker A., Korzeniewska A., Shestyuk A.Y., Franaszczuk P.J., Dronkers N.F., Knight R.T., Crone N.E., (2015) Redefining the role of Broca's area in speech. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
35. Friederici AD., (2002) Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn. Sci.* 2002; 6(2):78–84. [PubMed]
36. Fujii M, Maesawa S., Ishiai S, Iwami k., Futamura M., Saito K. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (2016) Neural Basis of Language: An Overview of An Evolving Model. Jul; 56(7): 379–386. Published online 2016 Apr 16. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0014 [Article] [PubReader]
37. Gaysina D, Fergusson DM, Leve LD, Horwood J, Reiss D, Shaw DS, et al., (2013) Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. *JAMA Psychiatry* 70(9):956–63.10.1001/jamapsychiatry.2013.127 [PMCfreearticle][PubMed]
38. Gingras B., Honing H., Peretz I., Trainor L. J., Fisher S. E. (2015). Defining the biological bases of individual differences in musicality. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 370:20140092. 10.1098/rstb.2014.0092 [PMC free article] [PubMed]
39. Graham SA, Fisher SE. 2013. Decoding the genetics of speech and language. *Curr. Opin. Neurobiol.*23, 43–51 (doi:10.1016/j.conb.2012.11.006) [PubMed]
40. Granot R, Frankel Y, Gritsenko V, Lerer E, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Israel S, Ebstein RP. (2007) Provisional evidence that the arginine vasopressin 1a receptor gene is associated with musical memory. *Evol Hum Behav.* 28:313–318.

41. Gregolin R., (1996) Agrammatism: a case study in Portuguese. Campinas/SP.Thesis (Doctorate) – IEL.
42. Hagoort P., (2005) On Broca, brain, and binding: A new framework. Trends Cogn Sci. 9(9):416–423.[PubMed]
43. Honing H, ten Cate C, Peretz I, Trehub SE.,(2015) Without it no music: cognition, biology and evolution of musicality. Phil. Trans. R. Soc. B 370, 20140088 [PMC free article] [PubMed]
44. Honing H. & Ploeger A. Cognition and the Evolution of Music: Pitfalls and Prospects. Top. Cogn. Sci. 4, 513–524 (2012). [PubMed]
45. Honing H., (2011a) The Illiterate Listener On Music Cognition, Musicality and Methodology. Vossiuspers UvA - Amsterdam University Press
46. Honing H., (2018) On the biological basis of musicality. Ann N Y Acad Sci. doi: 10.1111/nyas.13638.
47. Hoogman M., Guadalupe T., Zwiers M. P., Klarenbeek P., Francks C., & Fisher S. E. (2014). Assessing the effects of common variation in the *FOXP2* gene on human brain structure. Frontiers in Human Neuroscience, 8, 473 [PMC free article][PubMed]
48. Israel S., Lerer E., Shalev I., Uzefovsky F., Reibold M., Bachner-Melman R., et al. (2008). Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (*AVPR1A*) and the oxytocin receptor (*OXTR*) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between. Prog. Brain Res. 170, 435–449. 10.1016/S0079-6123(08)00434-2 [PubMed]
49. Jianzhi Zhang, (2003) Evolution of the human *ASPM* gene, a major determinant of brain size. Genetics. Dec; 165(4)2063.
50. Kass J.H., et al., (1999) Auditory processing in primate cerebral cortex. Curr. Opin. Neurobiol. 9, pp. 164-170.

51. Kegel C. A. T., & Bus A. G. (2013). Links between *DRD4*, executive attention, and alphabetic skills in a nonclinical sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 305–312. 10.1111/j.1469-7610.2012.02604.x [PubMed]
52. Kelsey K, Tomblin J, Bjork J, Iyengar SK, Sucheston L, Samelson B, Murrary JC., (2007) Genes showing accelerated evolutionary properties associate with communication abilities in humans. American Society of Human Genetics annual meeting; San Diego, CA.
53. Keltikangas-Järvinen L, Salo J., (2009) Dopamine and serotonin systems modify environmental effects on human behavior: A review. *Scandinavian Journal of Psychology*. 50:574–582. doi: 10.1111/j.1467-9450.2009.00785.x. [PubMed]
54. Klein TA, Neumann T, Reuter J, Hennig M, von Cramon JY, Ullsperger, D., (2007) Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318(5856):1642-5.
55. Koelsch S, Siebel WA. Towards a neural basis of music perception. *Trends in cognitive sciences*. 2005;9:578–584. doi: 10.1016/j.tics.2005.10.001. [PubMed] [Cross Ref]
56. Koelsch S., (2011) Toward a neural basis of music perception- A review and updated model. *Front. Psychol*. 2:110. [PMC free article] [PubMed]
57. Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, Chu Q, Lai Q, Xu F, Li Y, Liu L, (2009) Wang W. Association between dopaminergic genes (*SLC6A3* and *DRD2*) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet*. 54(8):457–460. [PubMed]
58. Langner G., Ochse M. The neural basis of pitch and harmony in the auditory system. *Musicae Scientiae* (in press).
59. Lenka Selinger, Katarzyna Zarnowiec, Marc Via, Immaculada C.Clemente, Carles Escera.(2016) Involvement of the Serotonin Transporter Gene in Accurate Subcortical Speech Encoding. *J.Neurosci*. Oct 19;36(42):10782-10790.
60. Levitin D. J., (2012) What Does it Mean to Be Musical? *Neuron*. Feb 23;73(4):633-7

61. Lewis B. A., Avrich A. A., Freebairn L. A., Hansen A. J., Sucheston L. E., Kuo I., ... Stein C. M. (2011). Literacy outcomes of children with early childhood speech sound disorders: Impact of endophenotypes. *Journal of Language, Speech, and Hearing Research*, 54, 1628–1643. [PMC free article] [PubMed]
62. Lewis BA, Short E, Iyengar SK, Taylor H, Freebairn L, Tag J, Avrich AA, Stein CM. (2012) Speech Sound Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms. *Top Lang Dis*. 32:247–263. [PMC free article] [PubMed]
63. Lewontin R., (1998) The evolution of cognition: questions we will never answer. In *An invitation to cognitive science, volume 4: methods, models, and conceptual issues* (eds Scarborough D, Sternberg S), pp. 107–131. Cambridge, MA: MIT Press.
64. Li W, Cressy M, Qin H, Fulga T, Van Vactor D, Dubnau J., (2013) MicroRNA-276a functions in ellipsoid body and mushroom body neurons for naive and conditioned olfactory avoidance in *Drosophila*. *J Neurosci*. Mar 27;33(13):5821-33.
65. Liu X, et al. Detecting signatures of positive selection associated with musical aptitude in the human genome. *Sci Rep*. 2016;6:21198. doi: 10.1038/srep21198. [PMC free article] [PubMed]
- Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genet*. 1998 Feb;18(2):168-70.
66. Mamiya P. C., Richards T. L., Coe B. P., Eichler E. E., Kuhl P. K. (2016). Brain white matter structure and *COMT* gene are linked to second-language learning in adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1137249–7254. 10.1073/pnas.1606602113 [PMC free article] [PubMed]
67. Mariath LM, Silva AM, Kowalski TW, Gattino GS, Araujo GA, Figueiredo FG, Tagliani-Ribeiro A, Roman T, Vianna FSL, Schuler-Faccini L, Schuch JB.(2017) Music

- genetics research: Association with musicality of a polymorphism in the *AVPR1A* gene. *Genet Mol Biol.* Apr-Jun; 40(2):421-429.
68. Miscimarra L, Stein C, Millard C, Kluge A, Cartier K, Freebairn L, Hansen A, Shriberg L, Taylor HG, Lewis B, Iyengar SK. (2007) Further evidence of pleiotropy influencing speech and language: analysis of the *DYX8* region. *Hum Hered.* 2007;63(1):47–58. [PubMed]
  69. Mithen S.J., (2009). *Thoughtful Foragers: A Study of Prehistoric Decision Making.* Cambridge: Cambridge University Press
  70. Morato E., Neurolinguistic In: Mussalin F., Bentes A.C.(org.). *Introduction to linguistics: domains and borders.* São Paulo. Cortez, 2001. V2. p.143-171
  71. Morley AP, Narayanan M, Mines R, Molokhia A, Baxter S, Craig G, Lewis CM, Craig I., (2012) *AVPR1A* and *SLC6A4* polymorphisms in choral singers and non-musicians: A gene association study. *PLoS One.* 7:e31763 [PMC free article] [PubMed]
  72. Mozzi A, Forni D, Clerici M, Pozzoli U, Mascheretti S, Guerini FR, et al., (2016) The evolutionary history of genes involved in spoken and written language: beyond *FOXP2*. *Scientific reports.* 6 [PMC free article] [PubMed]
  73. Naka I., Nishida N., Ohashi J. (2011). No evidence for strong recent positive selection favoring the 7 repeat allele of VNTR in the *DRD4* gene. *PLoS ONE* 6:e24410 10.1371/journal.pone.0024410 [PMC free article] [PubMed]
  74. (NCBI), N. C. FOR B. I. No Title. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>>.
  75. Newbury D.F., Bishop D.V., Monaco A.P., (2005) Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. *Trend and Cogn Sci*, 9, pp. 528-534
  76. Newbury DF, Monaco AP. (2010) Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron.* 68:309–320. [PMC free article] [PubMed]

77. Oikkonen J, Huang Y, Onkamo P, Ukkola-Vuoti L, Raijas P, Karma K, Vieland VJ, Järvelä̈ I., (2015) A genomewide linkage and association study of musical aptitude identifies loci containing genes related to inner ear development and neurocognitive functions. *Mol Psychiatry*. 20(2):275.  
p. 1–6
78. Palumbo O., D'Agruma L., Minenna A. F., Palumbo P., Stallone R., Palladino T., Zelante L., Carella M., (2013) 3p14.1 de novo microdeletion involving the *FOXP1* gene in an adult patient with autism, severe speech delay and deficit of motor coordination. *Gene*, 516, pp. 107-113
79. Pam Williams Dip. CST; M Sc; MRCSLT, Developmental Verbal Dyspraxia. Dyspraxia Foundation, 8 West Alley Hitchin Herts SG5 1EG. Helpline; web: [www.dyspraxiafoundation.org.uk](http://www.dyspraxiafoundation.org.uk) © Dyspraxia Foundation
80. Pearce M., Rohrmeier M., (2012) Music Cognition and the Cognitive Sciences. *Topics in Cognitive Science*.
81. Perani D., Saccuman M. C., Scifo P., Spada D., Andreolli G., Rovelli R., et al. (2010). Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1074758–4763. 10.1073/pnas.0909074107 [PMC free article] [PubMed]
82. Peretz I, Zatorre RJ., (2005) Brain organization for music processing. *Annual Review of Psychology*. 56:89–114. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070225. [PubMed]
83. Peretz I., (2009) Music, language and modularity framed in action. *Psychologica Belgica*, p.157–175.
84. Pinel P., Fauchereau F., Moreno A., Barbot A., Lathrop M., Zelenika D., et al. (2012). Genetic variants of *FOXP2* and KIAA0319/TTRAP/THEM2 locus are associated with

altered brain activation in distinct language-related regions. *J. Neurosci.* 32 817–825.  
10.1523/JNEUROSCI.5996-10.2012 [PubMed] [Cross Ref]

85. Pruitt KD, Tatusova T, Klimke W, Maglott DR., (2009) NCBI Reference Sequences: current status, policy and new initiatives. *Nucleic Acids Res.* Jan;37(Database issue):D32-6.
86. Ravignani A., Thompson B., and Filippi P., (2018) The Evolution of Musicality: What Can Be Learned from Language Evolution Research? *Front Neurosci.* 12: 20. Published online 2018 Feb 6.
87. R.P. Carlyon R.P., (2004) How the brain separates sounds. *Trends Cogn. Sci.*, 8, pp. 465-471.
88. Reuter M, Roth S, Holve K, Hennig J., (2006) Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study. *Brain Res.* 1069:190–197. [PubMed]
89. Rousseau J. J. (1781/1993). *Essai Sur L'origine des Langues.* Paris: Flammarion
90. S.C. Vernes, D.F. Newbury, B.S. Abrahams, L. Winchester, J. Nicod, M. Groszer, M. Alarcon, P.L. Oliver, K.E. Davies, D.H. Geschwind, et al. (2009) A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med*, 359, pp. 2337-2345
91. Sanjeevan T., Rosenbaum DA., Mainela-Arnold E., (2018) Planning Deficits in Children With Specific Language Impairment Are Reflected in Unnecessarily Awkward Grasps. *J Speech Lang Hear Res.* 14:1-10.
92. Scarpa E.M., (2001) Acquisition of language. In: Mussalim F., Bentes A.C. (org). *Introduction to linguistics: domains and borders.* São Paulo: Cortez v.2. p. 203-232
93. Shaw P., (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 4.

94. Shaw P., (2007) Intelligence and the developing human brain. *Bioessays*. 2007;29:962–973. [PubMed]
95. Sinex D.G., (2008) Responses of cochlear nucleus neurons to harmonic and mistuned complex tones *Hear. Res.*, 238 pp. 39-48
96. Smith S.D., Pennington B.F., Boada R., Shriberg L.D., (2005) Linkage of speech sound disorder to reading disability loci. *J Child Psychol Psychiatry*. 46(10):1057-66.
97. Stein CM, Truitt B, Deng F, Ciesla AA, Qiu F, Joseph P, Raghavendra R, Fondran J, Igo RP Jr, Tag J, Freebairn L, Taylor HG, Lewis BA, Iyengar SK. (2014) Association between *AVPR1A*, *DRD2*, and *ASPM* and endophenotypes of communication disorders. *Psychiatr Genet*. Author manuscript; available in PMC 2014 Oct Published in final edited form as: *Psychiatr Genet*. 2014 Oct; 24(5): 191–200.
98. Strauss K.A., Puffenberger E.G., Huentelman M.J., Gottlieb S., Dobrin S.E., Parod J.M., Stephan D.A., Morton D.H.,(2006) Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin- associated protein-like 2 *N Engl J Med*, 354, pp. 1370-1377
99. Strug L. J. et al., (2010) Panic Disorder is Associated with the Serotonin Transporter Gene (*SLC6A4*) But
100. Sugiura L., Toyota T., Matsuba-Kurita H., Iwayama Y., Mazuka R., Yoshikawa T., et al. (2017). Age-dependent effects of catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene Val158Met polymorphism on language function in developing children. *Cereb. Cortex* 27 104–116. 10.1093/cercor/bhw371[PubMed]
101. Tan YT, McPherson GE, Peretz I, Berkovic SF, Wilson SJ., (2014) The genetic basis of music ability. *Front Psychol*. 5:658. [PMC free article] [PubMed]
102. Taylor S., (2013) Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry*. [PubMed]



103. Torgesen, J. K., & Burgess, S. R. (1998). Consistency of reading-related phonological processes throughout early childhood: Evidence from longitudinal-correlational and instructional studies. In J. L. Metsala & L. C. Ehri (Eds.), *Word recognition in beginning literacy* (pp. 161-188). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
104. Tramo M.J., et al., (2002) Functional role of auditory cortex in frequency processing and pitch perception. *J. Neurophysiol.*, 87 pp. 122-139
105. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR., (2006) Catechol-o-methyltransferase, cognition and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. 60:141–151. [PubMed]
106. Ukkola LT, Onkamo P, Raijas P, Karma K, Järvelä I., (2009) Musical aptitude is associated with *AVPR1A*-haplotypes. *PLoS One*. 4:e5534 [PMC free article] [PubMed]
107. Ukkola-Vuoti L, Oikkonen J, Onkamo P, Karma K, Raijas P, Järvelä I., (2011) Association of the arginine vasopressin receptor 1A (*AVPR1A*) haplotypes with listening to music. *J Hum Genet*. Apr;56(4):324-9.
108. Vargha-Khadem F., Watkins K., Alcock K., Fletcher P., Passingham R., (1995) Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.92:930–933. [PubMed]
109. Vernes, S. C., Newbury, D. F., Abrahams, B. S., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., Fisher, S. E. (2008). A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *New England Journal of Medicine*, 359(22), 2337-2345.  
DOI: 10.1056/NEJMoa0802828
110. Walitza S, Scherag A, Renner TJ, Hinney A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Schulz E, Schafer H, Lange KW, Wewetzer C, et al. Transmission disequilibrium studies in early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system. *J Neural Transm*. 2008;115:1071–1078. [PubMed]

111. Wallin N., Merker B., Brown S., (2000) *The origins of music*. Cambridge, MA: MIT Press.
112. Wang Y, Li J, Chen C, Zhu B, Moysis RK, Lei X, Li H, Liu Q, Xiu D, Liu B, et al., (2013) *COMT* rs4680 Met is not always the 'smart allele': Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. *Genes Brain Behav.* 12:323–329. [PubMed]
113. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, Sheffield VC. (2004) Examination of *AVPR1A* as an autism susceptibility gene. *Mol Psychiatry.* 9(10):968–972. [PubMed]
114. Whyte A., (2013) Genetic and functional interactions between *ITGB3* and *SLC6A4* in mouse brain. Thesis - Master of Science in Neuroscience. Faculty of the Graduate School of Vanderbilt University.
115. Winkler I, Háden GP, Ladinig O, Sziller I, Honing H., (2009) Newborn infants detect the beat in music. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*106(7):2468–2471. doi: 10.1073/pnas.0809035106. [PMC free article][PubMed]
116. Winslow J, Insel TR. (1991)Vasopressin modulates male squirrel monkeys' behavior during social separation. *Eur J Pharmacol.* 1991;200(1):95–101. [PubMed]
117. Wong PC, Chandrasekaran B, Zheng J., (2012) The derived allele of *ASPM* is associated with lexical tone perception. *PLoS One.* 20127(4):e34243. [PMC free article] [PubMed]
118. Zhao L. et al. (2015) Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, v. 170, p. 85-90.

**Table 1 - Molecular data of the selected genes, and the phenotypic association of language and music found in literature review**

Gene	Gene product	Chromosome	Polymorphism	Music Phenotypes	Language Phenotypes	References
<i>FOXP1</i>	Encodes a transcription factor, reported to be a tumor suppressor gene.	3p13	SNPs rs12488374 and rs2568847	Sound perception and production in songbirds	Autism phenotype, severe speech delay, motor coordination deficit.	39, 4, 109, 95, 64, 78
<i>FOXP2</i>	Encodes a transcription factor, required for the development of structures of speech and of language in embryogenesis.	7q31	SNPs rs6980093 and rs7799109 a missense mutation of this polymorphism.	Involved in the processes of perception and production of sound	Variations in activation in the left frontal cortex. Verbal dyspraxia of development or apraxia of speech in childhood.	24, 39, 47, 4, 109, 84, 78, 86, 72
<i>CNTNAP2</i>	Encodes a member of the neuexin family that functions in the vertebrate nervous system as cell adhesion molecules and receptors.	7q35.q36.1	SNP rs17236239	No associations found	Changes in language expression capabilities.	39, 98, 90, 75, 4, 109
<i>ASPM</i>	Encodes a protein that is involved in cell division. This protein is found in cells and tissues throughout the body; however, appears to be particularly important for the division of cells in the developing brain.	1q31.3	SNP rs17236239	The association between the <i>ASPM</i> -derived allele and the neurophysiological basis of tonal perception	Change in receptive vocabulary, reading and in language development. Difficulties of reading a single word, proficiency in the production of speech sounds and the perception of lexical tone.	97, 19, 20, 52, 117, 49
<i>AVPR1A</i>	Encodes the arginine vasopressin receptor.	12q14.2	SNP rs11832266	Associated with artistic creativity in professional dancers and short-term musical memory.	Reduced language and memory skills, which contribute to reduced reading skills musical and phonological memory	97, 116, 108, 67, 15, 3, 114

<i>DRD2</i>	Encodes the dopamine receptor type 2.	11q22.23	SNP rs6278	Association with autism spectrum disorder. Related to phonological memory.	Stuttering. Reduced verbal skills during adolescence and early adulthood. Reduced phonological memory and reading skills.	97, 5, 27, 62, 57, 7, 21, 14, 60, 107, 65, 99
<i>SLC6A4</i>	Encodes the serotonin transporter.	17q11.2	5- <i>HTTLPR</i>	Influences many functions such as perception, emotions, and cognitive activities. Associated with musical memory and choir participation.	Change in speech coding in the subcortical auditory pathway	88, 56, 59, 14, 60, 107, 65, 114.
<i>COMT</i>	Encodes a catechol-O-methyltransferase enzyme.	22q11.21	VAL158MET	Associated with intelligence, memory, emotional difficulties and addiction, as well as some musical characteristics such as pitch recognition and improvisation.	Change in executive functions, working memory and emotional processing, for the genotypes Met / Val and Val / Val - greater facility for learning a 2nd language.	49, 53, 112, 100, 66, 105, 94, 102, 101
<i>DRD4</i>	Encodes dopamine receptor type 4.	11p15.5	VNTR	Musicians and autistic individuals have higher <i>DRD4</i> receptor expression in leukocytes	Reduced literacy skills, reading difficulties	67, 51, 73, 12, 22, 8, 86
<i>ITGB3</i>	Encodes beta3 subunit of a receptor protein called integrin alpha11b/beta3	17q21.32	rs5918 / rs15908	Interac. between <i>ITGB3</i> and <i>SLC6A4</i> can benefit from musical aptitude	Associations with autism spectrum disorder and reduced language	67, 65, 71

## 6 ESTUDO TRANSVERSAL

Conforme informado anteriormente, este estudo está baseado inicialmente em uma pesquisa observacional que foi realizada em uma população amostral de jovens universitários de 18 a 35 anos, de universidades públicas e particulares. Trata-se de um estudo quantitativo e qualitativo transversal analítico, realizado na cidade de Curitiba, no estado do Paraná (PR), no departamento de Genética da UFPR, com a linha de pesquisa desenvolvida pela equipe<sup>1</sup> responsável pelo projeto "Canta Sabiá" do Laboratório de Polimorfismos e Ligação.

Para o estudo transversal foram selecionadas algumas variáveis do questionário inicial, respondido por todos os participantes da pesquisa, entre elas estão: escolaridade dos pais; experiência musical; sexo; idade; área de estudo do voluntário; diagnóstico do álbum articulatório; tempo de emissão das vogais e resultados do teste de percepção. Na expectativa de facilitar à exposição dos resultados e suas respectivas discussões a apresentação do estudo transversal está subdividida em tópicos, nos quais os resultados analíticos e suas perspectivas são expostos na sequência.

### 6.1 RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 6.1.1 Descrição da amostra

Com base nos resultados obtidos nas respostas ao questionário (Apêndice 2) e aos testes, foram consideradas as variáveis que exerciam algum tipo de influência sobre a fluência verbal e a percepção musical, cada participante respondeu perguntas indicando: idade, sexo, área de estudo, escolaridade do pai e da mãe, uso da voz profissional, problemas de voz familiar, costuma ficar rouco, o que dispara a rouquidão, terapia com fonoaudióloga, quanto tempo de terapia, se já consultou otorrinolaringologia, queixa auditiva, doenças respiratórias, atividade musical, instrumento que domina, quanto tempo escuta música por dia e, também, os resultados dos testes do álbum articulatório, da avaliação fonética-fonológica e TMF e do teste de percepção musical.

---

<sup>1</sup> Equipe do Projeto Canta Sabiá do Laboratório de Polimorfismos e Ligação – UFPR.

- Betina S. Moreschi Antonio (Doutoranda).
- Stephanie Elizabeth Quadrado (Mestranda).
- João Vitor Mello Hortega (Inic. Científica).

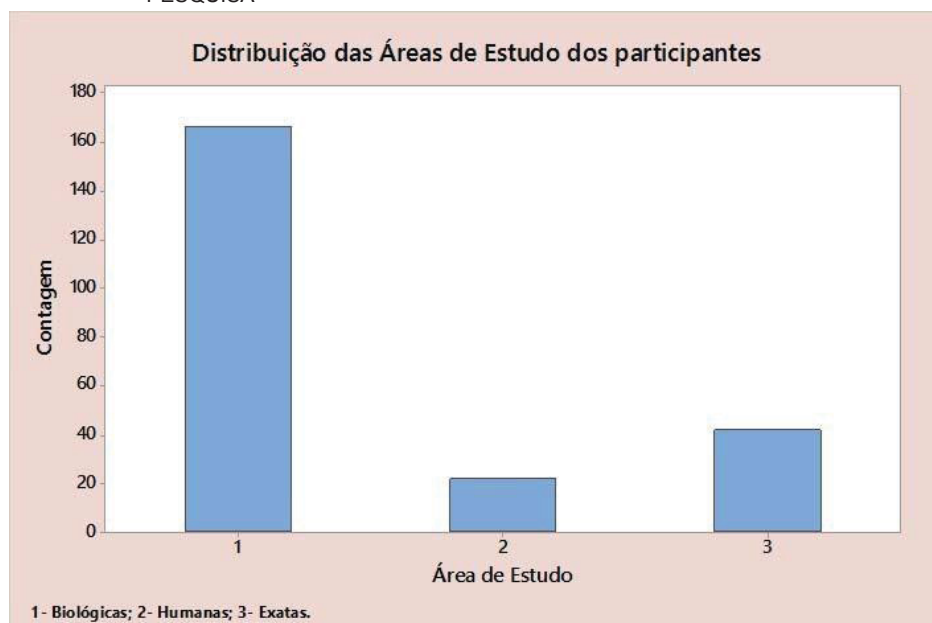
A estatística descritiva das variáveis quantitativas, idade, teste fonético-fonológico, TMF, experiência musical e teste de percepção, têm o resultado exposto na tabela 2. As frequências das variáveis qualitativas descritas acima estão expostas no formato de gráficos a seguir (Gráficos 1 ao 11).

Seguem abaixo as justificativas de escolha das variáveis e as interpretações das respostas, obtidas nos questionários, calculadas em percentuais e expostas em forma de gráficos e tabelas.

## 6.2 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

O n total da amostra foi de 236 jovens universitários, de ambos os sexos e de diferentes áreas da ciência, com idade entre 18 e 35 anos. Com a média de idade de 23,42 anos, com um desvio padrão de 3,94 e um coeficiente de variação de 0,16. O gráfico 1 mostra a distribuição da área de estudo de todos os participantes da pesquisa. A constatação foi de que estudantes das Ciências Biológicas sobressaem-se em 72,45% em relação à segunda área, Ciências exatas, que atingiu 18,22% na participação da pesquisa. Sendo essa última seguida pela área das Ciências Humanas que atingiu 9,32% no total de participantes da pesquisa. Pode-se atribuir essa maioria das Ciências Biológicas ao fato de o estudo ter sido desenvolvido no prédio das Ciências Biológicas, no Centro Politécnico da UFPR, em Curitiba/PR.

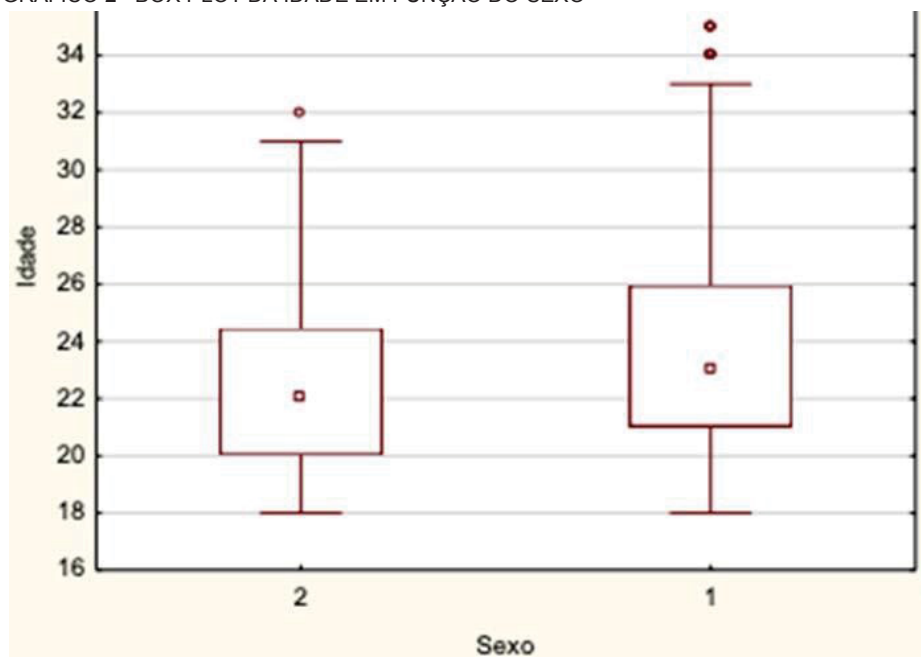
GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS ÁREAS DE ESTUDO DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA



FONTE: A autora

Quanto à distribuição dos participantes em relação às variáveis idade e sexo, apresentadas no gráfico 2, evidenciado na forma de box plot, de forma que 1 refere-se aos participantes do sexo feminino e 2 aos participantes do sexo masculino. A participação do sexo feminino teve uma frequência de 69,49% e o sexo masculino de 30,50%. A média de idade dos participantes de ambos os sexos foi de 23,42 anos com um desvio padrão de 3,94 anos.

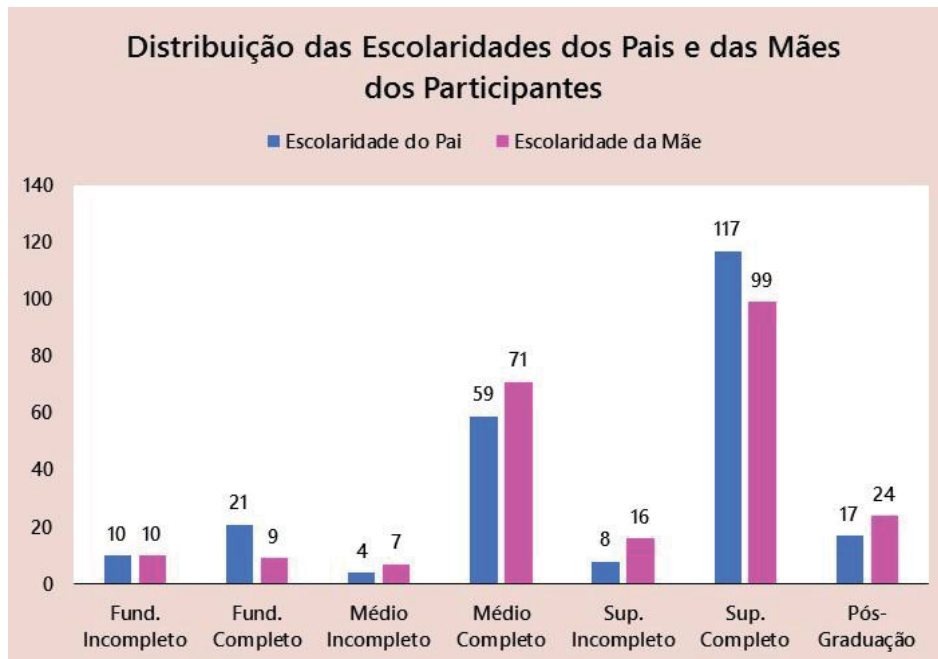
GRÁFICO 2 - BOX PLOT DA IDADE EM FUNÇÃO DO SEXO



FONTE: A autora  
 NOTA: 1 - Feminino; 2 - Masculino.

A distribuição das variáveis escolaridade do pai e escolaridade da mãe está exposta no gráfico 3, para facilitar a visualização das frequências de cada uma das classes especificadas na legenda.

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE DOS PAIS E DAS MÃES DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA



FONTE: A autora

A análise do gráfico de múltiplas variáveis da escolaridade dos pais, de todos os participantes deste estudo, classifica a dispersão dos dados desde nível de escolaridade de ensino fundamental incompleto até Pós-graduação. Sendo contrapostas, na análise estatística, ambas as variáveis demonstraram dois picos de dados mais evidentes. Primeiro, na classe 4 que indica nível de escolaridade ensino médio completo, tendo uma prevalência na conclusão do ensino médio das mães em aproximadamente 20,33% a mais do que os pais. Um segundo pico de dados na classe 6 indicando nível de escolaridade superior completo, que demonstra uma prevalência na conclusão do ensino superior dos pais de aproximadamente 18,18% a mais em relação às mães. Finalmente, é visível uma prevalência no nível de escolaridade das mães, na dispersão dos dados que indica Pós-Graduação, em aproximadamente 41,17% a mais em relação aos pais.

Portanto, nesta amostra de 236 jovens universitários de Curitiba, foi observada uma prevalência de 41,17% a mais da incidência do nível de escolaridade em Pós-Graduação das mães em relação aos pais de todos os participantes deste estudo. Essa diferença de uma incidência maior das mulheres nos cursos de Pós-Graduação corrobora os dados fornecidos pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) sobre o Sistema Nacional de Pós-Graduação que apontam "as mulheres são maioria nessa modalidade da educação brasileira.



### 6.3 CARACTERIZAÇÃO DE VARIÁVEIS RELATIVAS À FLUÊNCIA VERBAL (VOZ)

Tanto a fluência verbal como a musicalidade, duas habilidades de funções cognitivas e objetos de estudo desta pesquisa, dependem de um elemento comum para sua produção e resultado final: A voz. Gayotto L.H. (2005) destaca que a voz possui características individuais e, portanto, deve ser classificada de acordo com os padrões que a determinam. Sendo assim, a voz possui relação direta com a autoimagem e autoestima pessoal, na medida em que espelha a identidade do sujeito, tornando-se um recurso para criação de vínculos na interação, o que possibilita atingir o outro e relacionar-se com ele (PARK; BEHALAU, 2009). Entre as variáveis, encontram-se os fatores biológicos e ambientais. Com base neste conceito, foram determinadas as variáveis relevantes aos aspectos vocais para a realização desta pesquisa. As respostas a estas variáveis, obtidas na população de nossa amostra, estão expostas na sequência em forma de gráficos.

A seguir os gráficos 4 e 5 demonstram o percentual da distribuição dos participantes da pesquisa que Usam a Voz Profissionalmente e Têm Problemas de Voz na Família dispostas em um gráfico que permite a visualização do perfil de utilização vocal e as intercorrências de alteração vocal dos participantes desta pesquisa.

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DE "USAR A VOZ PROFISSIONALMENTE"



FONTE: A autora

O gráfico acima representa a incidência da variável "Usar a Voz Profissionalmente" com relação a todos os participantes desta pesquisa. Cabe ressaltar que 94,32% a mais dos participantes do estudo não utilizam a voz profissionalmente em relação aos que a utilizam profissionalmente. Importante ressaltar que nossa amostra foi formada principalmente por pessoas que não utilizam a voz profissionalmente.

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "PROBLEMA DE VOZ NA FAMÍLIA" NA AMOSTRA DO ESTUDO



FONTE: A autora

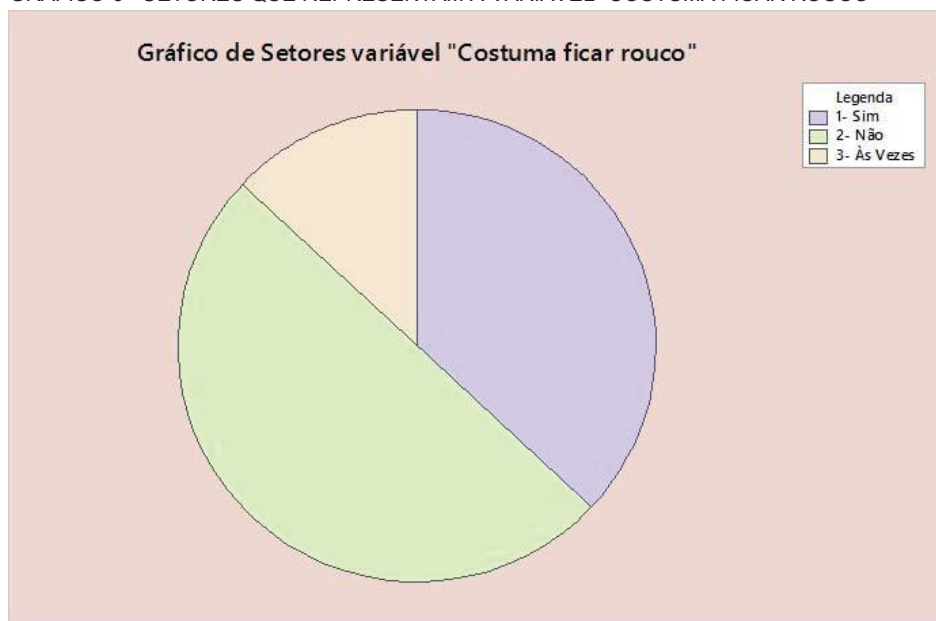
Na análise do gráfico 5, observa-se que o índice de problemas vocais (queixas e sintomas como rouquidão, cansaço ao falar, disfonias em geral e calos nas cordas vocais) na família é bem reduzido dentro da amostra deste estudo, sendo 78,33% a mais os participantes que não referem problemas de voz na família em relação aos participantes que referem. Cabe ressaltar, que dos participantes que referiram problemas de voz na família a maioria dos problemas estavam associados ao uso profissional da voz (professores e cantores) e a falta de conhecimento da importância com os cuidados necessários com a voz principalmente quando utilizada profissionalmente.

Os gráficos de setores 6 e 7 mostram as variáveis "Costuma Ficar Rouco" e "O Que Dispara a Rouquidão". No gráfico de setores 6 o resultado dos percentuais referentes às respostas dadas por todos os indivíduos que participaram da pesquisa variaram entre sim (1), não (2) e às vezes (3); sendo que 36,44% dos entrevistados responderam que sim, ficam roucos com frequência, 50,84% responderam que não costumam ficar roucos e 12,71% dos participantes afirmaram que ficam roucos às vezes.

A literatura traz dados que afirmam que as mulheres têm uma susceptibilidade maior do que os homens para desenvolver alterações vocais como o cansaço ao falar, perda da voz e voz fraca e, também, que muitos desses sintomas podem estar associados às mudanças hormonais que ocorrem ao longo da vida da mulher, assim como a configuração laríngea específica do sexo feminino proporciona uma probabilidade maior da incidência de alterações vocais (FERREIRA; SANTOS; LIMA, 2009).

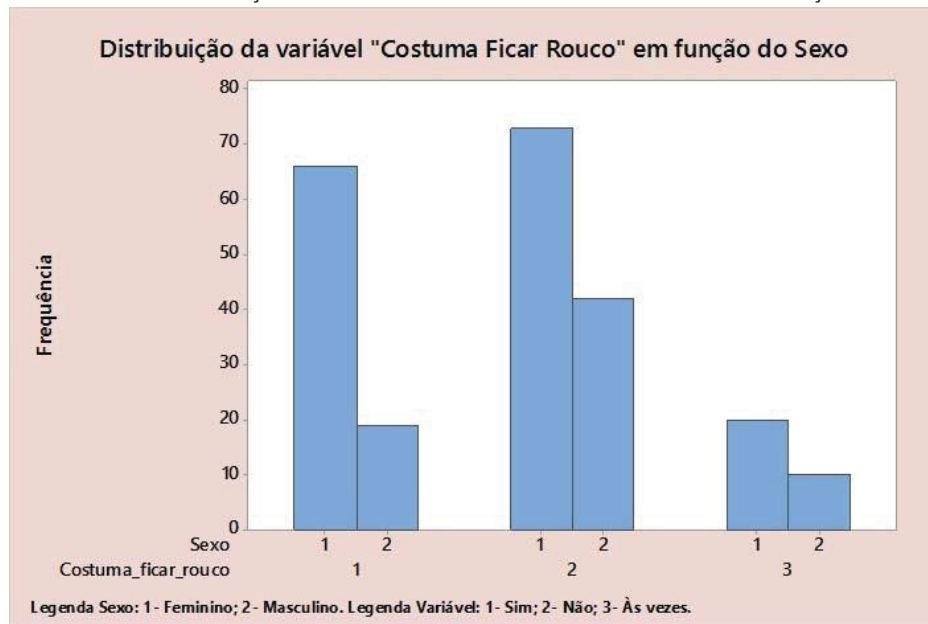
Para verificar se a distribuição da variável "Costuma Ficar Rouco" exposta no gráfico 6, sofreu interferência da heterogeneidade da amostra em relação a variável sexo foi realizado um teste de qui-quadrado de independência. Tal teste revelou que a associação entre as variáveis "costuma ficar rouco" e o sexo feminino não se confirma neste estudo, uma vez que  $X^2 = 4,696$  e  $p=0,096$ , isto é,  $p>0,05$  (não é significativo). Portanto, o percentual de 78% de mulheres que costumam ficar roucas apontado neste estudo está associado ao maior número de mulheres participantes desta pesquisa em relação aos participantes homens.

GRÁFICO 6 - SETORES QUE REPRESENTAM A VARIÁVEL "COSTUMA FICAR ROUCO"



FONTE: A autora

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "COSTUMA FICAR ROUCO" EM FUNÇÃO DO "SEXO"



FONTE: A autora

No gráfico de setores 8 são mostrados os resultados obtidos pelas respostas de todos os participantes desta pesquisa sobre a variável O que dispara a rouquidão. Considerando 0 para as respostas "Nada dispara a rouquidão" (não costuma ficar rouco), 1 para as respostas relacionadas a "Excesso vocal", 2 para as respostas que relacionam a rouquidão com doenças respiratórias e 3 para as respostas relacionadas à variação climática. Se compararmos os dois gráficos de setores, 6 e 8, constatamos que se confirmam em termos de percentual as classes das variáveis "Costuma ficar rouco" e "O que dispara a rouquidão". No gráfico de setores 8 os percentuais das classes analisadas resultaram em 49,57% para "Nada dispara a rouquidão", 22,45% para os casos de excesso vocal, também, 22,45% para a rouquidão relacionada com doenças respiratórias e 5,50% para a rouquidão relacionada com a variação climática.

A literatura afirma que os distúrbios alérgicos e nasais, além de aumentar a irritabilidade do trato vocal, prejudicam a ressonância vocal. A mucosa respiratória fica edemaciada dificultando a vibração das pregas vocais e ocorre a obstrução das vias aéreas superiores (SOARES et al., 2007; CIELO et al., 2009). Tavares e Silva (2008, p.408) destacam que "Os problemas alérgicos e respiratórios são prejudiciais à projeção vocal e, também, que as doenças respiratórias, podem comprometer a função aérea e provocar efeito direto sobre a fala e sobre a voz (intensidade, altura, qualidade)".

GRÁFICO 8 - GRÁFICO DE SETORES QUE REPRESENTA A VARIÁVEL "O QUE DISPARA A ROUQUIDÃO"



FONTE: A autora

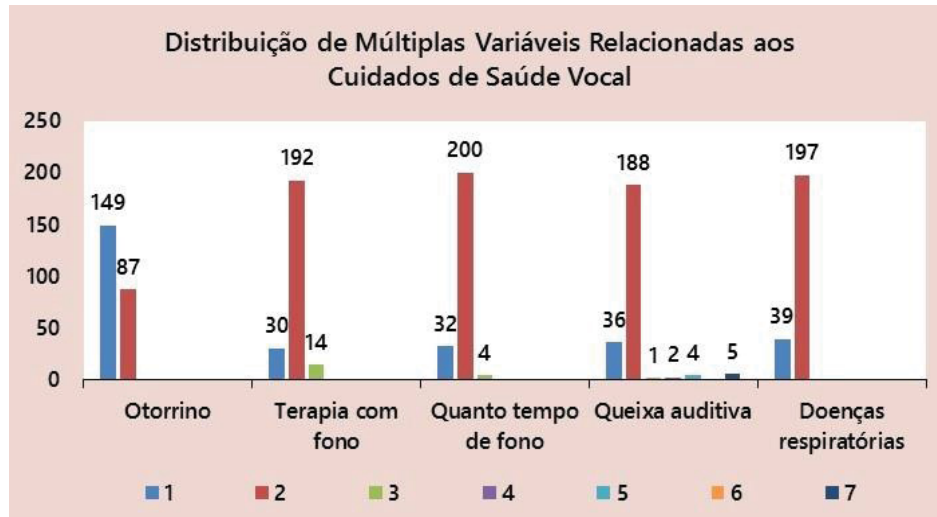
No gráfico 9 foram agrupadas as seguintes variáveis: "Já Consultou Otorrinolaringologista", "Realizou Terapia Fonoaudiológica", "Quanto Tempo de Fonoterapia", "Queixa Auditiva" e "Doenças Respiratórias". Tais variáveis foram agrupadas para demonstrar que existe uma correlação entre as questões elaboradas para o questionário, de forma que observa-se uma equivalência nos percentuais obtidos nas respostas de todos os participantes deste estudo. Sendo a classe 2 predominante em todas as variáveis representadas no histograma.

Dados encontrados na literatura confirmam que a categoria de canto amador não manifesta a atenção que deveria quanto à realização de avaliações otorrinolaringológica e fonoaudiológica. Um dos fatores que justifica a ausência dessas avaliações na categoria de cantores amadores é o fato de esses utilizarem a voz para o canto esporadicamente. Sabe-se que tanto a avaliação otorrinolaringológica como a avaliação fonoaudiológica são de suma importância para o diagnóstico de alguma lesão em prega vocal que possa comprometer a saúde vocal, bem como prejudicar a qualidade da voz no momento das apresentações (SOUZA et al., 2006).

A falta de cuidados básicos para manter a saúde vocal e o mau uso ou o uso abusivo da voz podem resultar em patologias como nódulos vocais e edema de Reinke (FORTES et al., 2007). Considerando que essas patologias são acompanhadas de sintomatologias facilmente identificadas em avaliações clínicas e confirmadas por

meio de exames de imagem, torna-se clara a necessidade de uma conscientização maior dos profissionais que utilizam a voz como instrumento de trabalho (professores, locutores, operadores de telemarketing, jornalistas, políticos, cantores, atores e dubladores), da importância em realizar avaliações periódicas com profissionais habilitados e exames relacionados a manutenção da saúde vocal.

GRÁFICO 9 - MÚLTIPLAS VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS CUIDADOS DA SAÚDE VOCAL



FONTE: A autora

NOTA: Otorrino: 1 sim 2 não, Terapia com fono: 1 sim 2 não 3 apenas avaliação.  
 Quanto tempo de fono: 1 6 meses ou mais 2 não fez ou não lembra a frequência 3 de 1 a 3 vez.  
 Queixa auditiva: 1 zumbido 2 não apresenta 4 perfuração de tímpano 5 rebaixamento 6 rolha de cera 7 os outros referem que não ouve bem.  
 Eixo vertical – Número de indivíduos testados.

O gráfico acima demonstra a distribuição das variáveis relacionadas com a saúde vocal.

A categoria semântica frutas, no teste de fluência verbal, foi incluída para evitar um viés nas respostas dos participantes, uma vez que muitos deles eram da área da Biologia e tinham uma facilidade maior para falar nomes de animais. No teste de fluência verbal, a variável que apresentou uma maior média de emissões por minuto foi a dos animais com 23,31, com um desvio padrão de 5,88 e um coeficiente de variação de 0,26.

A literatura destaca que

A fluência verbal, apesar de fazer parte da função da linguagem, pode ser uma atividade relacionada à flexibilidade de pensamento, uma vez que permite ao indivíduo ponderar suas respostas, realizar planejamento e, assim, alterar o curso do pensamento de acordo com as exigências do ambiente. (COSENZA; FUENTES; MALLOY-DINIZ, 2008, p.15).

Dessa forma, diante do fato de a maioria dos participantes desta pesquisa serem estudantes da área das Ciências Biológicas, justifica-se a inclusão da variável fruta para a realização deste teste. Os dados obtidos na avaliação de tempo máximo de fonação das vogais, dos fonemas /s/ e /z/, da experiência musical e do teste de percepção para o grupo que não participou da intervenção do coral (grupo controle), serão debatidos na exposição dos dados na descrição do estudo transversal e do estudo longitudinal na sequência.

A tabela 2 expõe os dados obtidos das variáveis de idade, fruta e animal (categorias semânticas escolhidas para o teste de fluência verbal), tempo de fonação das vogais e dos fonemas /s/ e /z/, experiência musical e percepção sonora.

TABELA 2 - PARÂMETROS ESTATÍSTICOS DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUÍDAS NESTA PESQUISA

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	AMPLITUDE	VARIÂNCIA	DESVIO PADRÃO	ERRO PADRÃO MÉDIO	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO
Idade	236	23,424	22	18	36	18	15,573	3,946	0,257	0,168
Animal	236	22,314	22	10	36	26	34,667	5,888	0,383	0,264
Fruta	236	17,280	17	8	34	26	16,075	4,009	0,261	0,232
Emissão_de_A	236	10,496	10	0	24	24	10,796	3,286	0,214	0,313
Emissão_de_E	236	10,487	10	4	20	16	10,617	3,258	0,212	0,311
Emissão_de_I	236	11,373	11	4	22	18	13,954	3,736	0,243	0,328
Emissão_de_O	236	11,250	11	3	25	22	15,320	3,914	0,255	0,348
Emissão_de_U	236	11,869	12	3	40	37	20,898	4,571	0,298	0,385
Emissão_de_/s/	236	11,843	11	2	31	29	24,031	4,902	0,319	0,414
Emissão_de_/z/	236	12,254	11	2	35	33	34,463	5,870	0,382	0,479
Experiência	230	3,974	0	0	24	24	33,021	5,746	0,379	1,446
Percepção	230	28,496	28,5	0	40	40	27,116	5,207	0,343	0,183

FONTE: A autora

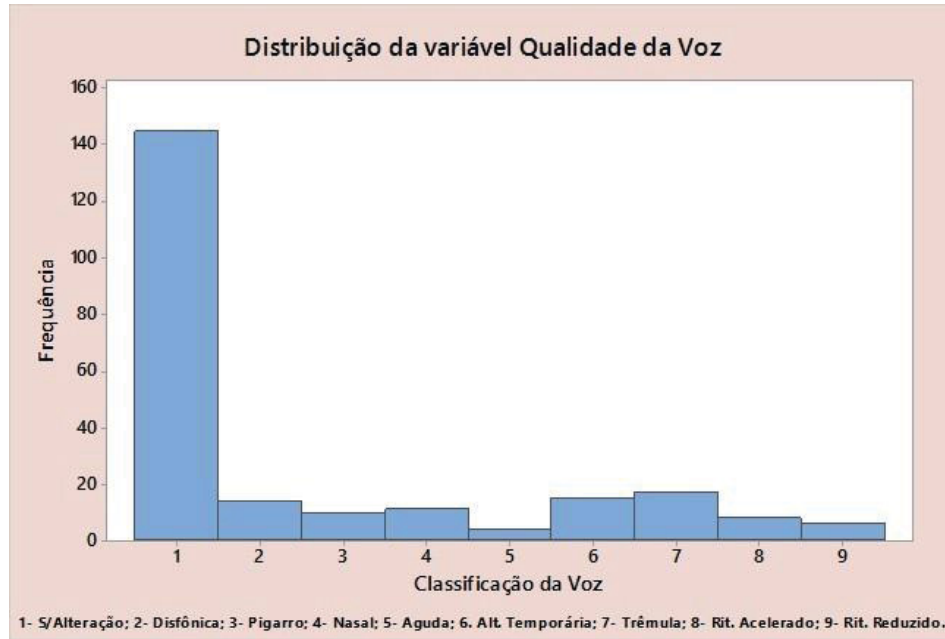
A fluência verbal refere-se à capacidade de produzir fala fluente. O que os testes que avaliam a capacidade de fluência verbal medem? Não importa qual o nível linguístico que está sendo avaliado, o que existe de comum entre todos os testes que avaliam a fluência da fala é a necessidade em mensurar a habilidade do indivíduo para a fala.

Os resultados da testagem dos níveis linguísticos, semântico (TFVS), fonético e fonológico e a coordenação pneumofonoarticulatória (TMF), estão representados na sequência em forma de histograma de curva normal (Gráficos 10 a 13).

O gráfico 10 de distribuição da variável "Qualidade da voz" demonstra que de todos os jovens universitários avaliados 62,71% apresentaram qualidade de voz sem alteração, 5,93% apresentaram voz disfônica, 4,23% apresentaram pigarro, 4,66% apresentaram voz nasal, 1,69% apresentaram voz aguda, 7,62% apresentaram voz com alteração temporária, 7,20% apresentaram voz trêmula, 3,38% apresentaram

ritmo vocal acelerado e 2,54% apresentaram ritmo vocal reduzido. Todas as alterações vocais que foram detectadas na avaliação fonoaudiológica eram alterações funcionais, não caracterizando uma alteração orgânica ou uma patologia vocal (critério de exclusão).

GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "QUALIDADE VOCAL" DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA

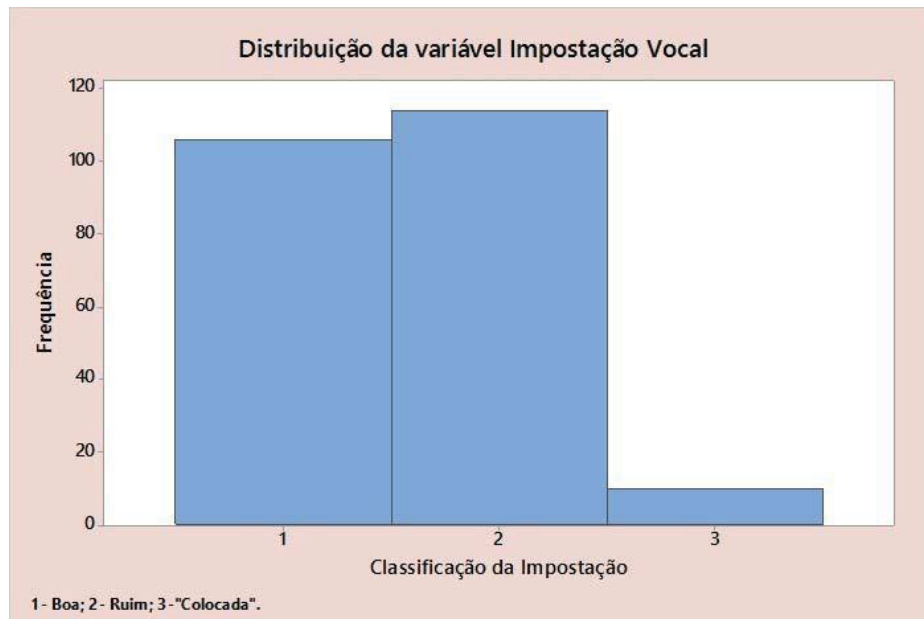


FONTE: A autora

No gráfico de distribuição 11 está representada a variável "Impostação Vocal" de todos os participantes da pesquisa, onde 46,61% apresentaram boa impostação vocal, 49,15% apresentaram impostação vocal ruim e 4,23% apresentaram impostação vocal "colocada". O termo "colocada" refere-se aos indivíduos que apresentaram uma voz impostada, isto significa que utilizam bem os focos de ressonância, ou seja, usam o nasal, quando precisa, o foco laríngeo ou faríngeo de maneira correta. Normalmente a capacidade de uma impostação vocal "colocada" está associada a um trabalho vocal. Muitos profissionais da voz trabalham a voz para que esta pareça bem equilibrada, ou seja, impostada.



GRÁFICO 11 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DE IMPOSTAÇÃO VOCAL DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA

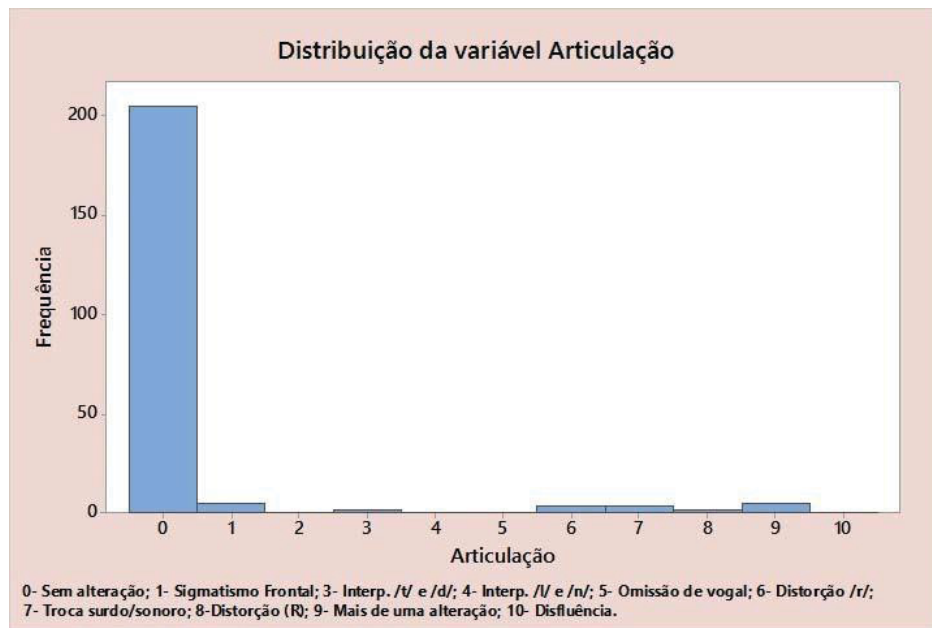


FONTE: A autora

Um estudo finlandês realizado com 1728 gêmeos (555 homens; 1173 mulheres) para explorar a contribuição dos efeitos genéticos e ambientais sobre a variável disфония (SIMBERG et al., 2009) determinou que diferenças individuais na disфония foram explicadas por efeitos genéticos (35%) e efeitos ambientais não compartilhados (65%). A conclusão desse estudo foi de que ambos os fatores, genéticos e ambientais, têm um impacto sobre a etiologia dos problemas de voz. Os fatores ambientais, independentemente ou interagindo com fatores genéticos, parecem ter um papel fundamental especialmente se a pessoa tem uma ocupação que exija voz.

O gráfico de distribuição 12 expõe a variável que se refere à articulação da fala. Considerando os resultados de todos os indivíduos participantes da pesquisa, 89,40% dos indivíduos avaliados não apresentaram alterações articulatórias para a fala, 2,11% apresentaram sigmatismo frontal, 0,84% apresentaram interposição de língua para a produção dos fonemas /t/ e /d/; 0,42% apresentaram interposição de língua para a produção dos fonemas /l/ e /n/; 0,42% apresentaram omissão de vogais, principalmente no início das palavras (alteração que pode ser caracterizada como uma variação linguística), 1,69% apresentaram distorção do fonema /r/, 2,96% apresentaram trocas de fonemas surdos por fonemas sonoros, 3,38% apresentaram distorção do arquifonema {R}, 0,84% apresentaram, 2,11% apresentaram mais de uma alteração e 0,84% apresentaram disfluência.

GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DA ARTICULAÇÃO DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA

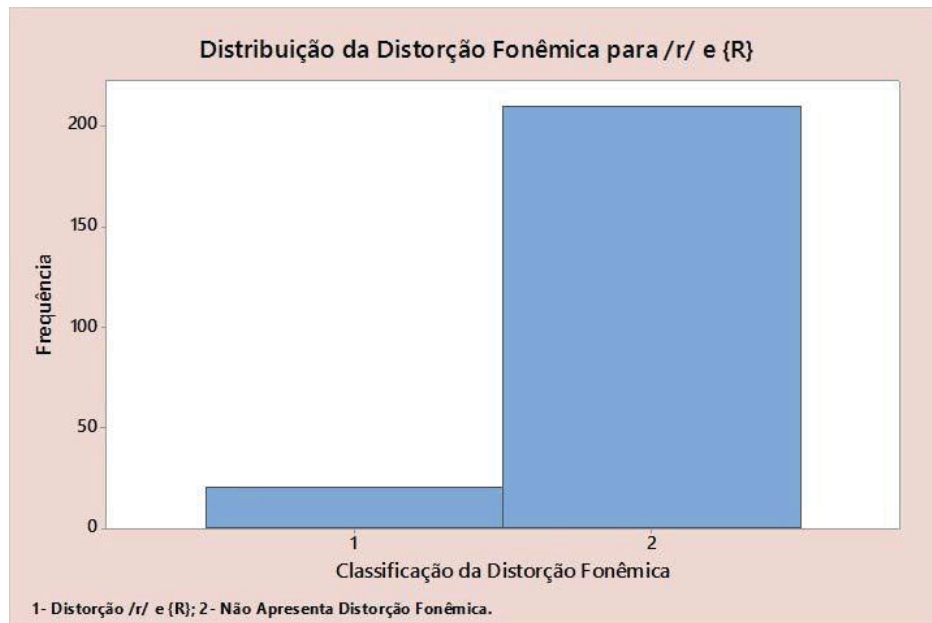


FONTE: A autora

Muitos estudos registram que fatores genéticos colaboram com a vulnerabilidade aos distúrbios de fala e linguagem (BARRY; YASIN; BISHOP, 2007). Os déficits de fala e linguagem são hereditários e mostram forte agregação familiar. Sabe-se que os elementos genéticos implícitos envolvidos nas alterações de fala e linguagem são de natureza multifatorial, abrangendo interações entre muitas variantes genéticas comuns e fatores ambientais. Estudos recentes reportam a identificação de genes envolvidos nas causas dos distúrbios de fala e linguagem, entre eles a apraxia da fala, gagueira, distúrbios específicos de linguagem e dislexia do desenvolvimento, tal fato fornece aberturas moleculares para investigar a neurobiologia dessas alterações. (DERIZIOTIS; FISHER, 2017).

Das distorções fonêmicas que estão expostas no gráfico de distribuição 13 de todos os jovens universitários participantes da pesquisa 8,47% apresentaram distorções do fonema /r/ e do arquifonema {R}.

GRÁFICO 13 - DISTRIBUIÇÃO DA DISTORÇÃO FONÊMICA PARA /r/ E {R} DE TODOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA



FONTE: A autora

Além do gene *FOXP2*, citado anteriormente como um gene estreitamente relacionado à linguagem, por ter sido identificado a partir da descoberta de uma mutação genética que induziu uma alteração de fala grave (dispraxia verbal) e se fazia presente em três gerações de uma família britânica, diversos outros genes têm sido alvo de estudo aos cientistas que buscam decifrar as bases biológicas da linguagem.

Recentemente (2019), um grupo de pesquisadores formado por cientistas da universidade de Oxford no Reino Unido desenvolveu um estudo com a finalidade de investigar a base genética de um fenótipo autossômico dominante incomum caracterizado pela úvula familiar ausente e insuficiência velofaríngea. Em uma família egípcia de 4 gerações e 8 indivíduos afetados foram realizadas análises citogenética e de ligação baseada em polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), E como resultado das análises foi identificada uma mutação missense de ação predominantemente putativa no domínio de ativação do *FOXF2*, que segrega completamente em uma família multigeracional que inclui 8 indivíduos afetados. Todos apresentam ausência da úvula, borda anterior curta do palato mole e pilares anormais das fauces, uma doença rara do desenvolvimento do palato. O *FOXF2*, assim como o *FOXP2* é um fator de transcrição da família forkhead, compreende um domínio de ligação ao DNA e 2 dos domínios de ativação transcricional (AD1 e AD2) (WANG et al., 2003). É expresso no mesênquima embrionário humano da cavidade oral e da língua. As falhas no fechamento das placas palatinas vão desde de fenda completa de

palato duro e mole até um fissura palatina oculta, chamada submucosa (SMCP), As consequências podem ser imperceptíveis ou clássicas como de um fenda palatina, entre elas: incluindo dificuldades alimentares significativas com regurgitação nasal, perda auditiva condutiva devido a otite média e em função do mau funcionamento do esfíncter velofaríngeo a fala pode ser caracterizada por hipernasalidade, emissão nasal audível e características de fenda de erros de articulação passivos e não orais, o que compromete significativamente a inteligibilidade.

Dessa forma, cada vez mais o desenvolvimento de tecnologias moleculares associadas aos estudos dos distúrbios hereditários de fala e linguagem, oferecem uma porta de entrada e transformam as investigações das bases biológicas da linguagem.

Sabe-se que a coordenação pneumofonoarticulatória é a relação harmônica das forças expiratórias, das estruturas mioelásticas da laringe e musculares da articulação. O equilíbrio dessas estruturas garante ao ouvinte a sensação de estabilidade, domínio e harmonia. Um desequilíbrio em um dos aspectos, pode gerar a incoordenação pneumofonoarticulatória. O predomínio no nível fônico sugere a hipercontração da musculatura laríngea; o predomínio no nível inferior reflete o excesso de ar na fonação e o no nível articulatório, exagero na produção dos sons.

Os TMF indicam a eficiência da coordenação existente entre os níveis respiratório e fonatório, uma vez que, para a sustentação máxima da fonação, o indivíduo utiliza o máximo da sua capacidade vital (CV) para manter um fonema durante o maior tempo possível, refletindo o controle neuromuscular e aerodinâmico da produção vocal (SPEYER et al., 2010).

A capacidade pneumofonoarticulatória foi avaliada através do teste de tempo máximo de emissão das vogais e dos fonemas de /s/ e /z/ em segundos, a análise descritiva de todas as variáveis medidas no TMF está representada na tabela 3.

TABELA 3 - ANÁLISE DESCRITIVA DO TMF DAS VOGAIS E DOS FONEMAS /s/ E /z/

VARIÁVEL	CONTA- GEM TOTAL	N	MÉDIA	EP MÉDIA	DESV PAD	MÍNIMO	MEDIANA	MÁXIMO
Emissao_do_A	236	236	10,496	0,214	3,286	0,000	10,000	24,000
Emissão_do_E	236	236	10,487	0,212	3,258	4,000	10,000	20,000
Emissao_do_I	236	236	11,373	0,243	3,736	4,000	11,000	22,000
Emissão_do_O	236	236	11,250	0,255	3,914	3,000	11,000	25,000
Emissão_do_U	236	236	11,869	0,298	4,571	3,000	12,000	40,000
Emissão do /s/	236	236	11,843	0,319	4,902	2,000	11,000	31,000
Emissão do /z/	236	236	12,254	0,382	5,870	2,000	11,000	35,000

As medidas fonatórias são obtidas através do teste de tempo máximo de fonação (TMF), isto é, o tempo máximo que um indivíduo pode sustentar uma fonação. Está relacionado com o suporte aéreo e a vibração glótica. Com base na literatura, o TMF das vogais /a/, /i/ e /u/ dentro dos padrões de normalidade, para adultos do sexo masculino variam entre 16,06 e 26,27s, e para adultos do sexo feminino encontram-se entre 14,04 e 26,96s. Para as fricativas /s/ e /z/, o TMF esperado para as mulheres varia entre 15,57 e 34,17s e para os homens entre 17,50 e 32,18s (ALVES et al., 2015). Neste estudo as médias dos TMF das vogais e dos fonemas /s/ e /z/, tanto para o sexo feminino como para o sexo masculino, não corroboraram os dados da literatura citados acima, os resultados do tempo máximo de fonação observado (TMFO) comparados aos índices previstos na literatura (TMFP) e suas análises estão expostos a seguir nas tabelas 4 e 5.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DO TEMPO DE FONAÇÃO OBSERVADO (TMFO) EM COMPARAÇÃO AO TEMPO DE FONAÇÃO PREVISTO (TMFP) DA EMISSÃO DAS VOGAIS

	TMFO/a/		TMFO/e/		TMFO/i/		TMFO/o/		TMFO/u/	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminino										
Diminuído	151	63,98	148	62,71	141	59,74	141	59,74	136	57,62
Normal	13	5,50	16	6,77	23	9,74	23	9,74	28	9,74
Aumentado	0		0		0		0		0	
Total	164		164		164		164		164	
Masculino										
Diminuído	68	28,81	66	27,96	59	25,00	61	25,84	57	24,15
Normal	4	1,69	6	2,54	13	5,50	11	4,66	13	5,50
Aumentado	0		0		0		0		2	0,84
Total	72		72		72		72		72	
T-F		-		-		-		-		-

NOTA: Valores de referência para masculino: aumentado > que 26,27 s, diminuído < que 16,06 s e normal no intervalo de 16,06 s e 26,27 s.

Valores de referência para feminino: aumentado > que 26,96 s, diminuído < que 14,04 s e normal no intervalo de 14,04s e 26,96 s

Neste estudo para a maioria dos participantes, tanto para o sexo feminino como para o sexo masculino, os valores no teste do TMF das vogais apresentou-se diminuído (Tabela 4), o que sugere uma incoordenação entre os níveis respiratório e fonatório para a maior parte da amostra. Valores de TMF diminuídos são sugestivos de escape aéreo transglótico durante a fonação e valores aumentados sugerem aumento do fechamento glótico e ou maior tensão muscular à fonação. Tais resultados se assemelham as conclusões de outra pesquisa, em que os valores dos TMF de sujeitos de ambos os sexos considerados com qualidade vocal normal, apresentaram-se diminuídos (SOARES; BRITO, 2006).

A literatura mostra que outra avaliação importante é a capacidade vital (CV), que avalia a quantidade máxima de ar que um indivíduo consegue expirar após

inspiração profunda (BEHLAU, 2008). A CV pode influenciar a medida dos TMF, já que também depende do fluxo aéreo proveniente dos pulmões, porém a CV é medida pelo expirômetro individualmente. Além da CV outros fatores podem estar intervindo no TMF, como por exemplo, o tipo respiratório (TR) (CIELO et al., 2015). O TR pode ser classificado em superior, inferior e costodiafragmática (CDA), sendo esse último considerado o ideal, uma vez que reflete um equilíbrio entre a expansão da caixa torácica e a região abdominal durante os processos de inspiração e expiração. O valiação da CV não foi considerada para esta pesquisa e apesar do tipo respiratório ter sido verificado nos participantes da amostra, a significancia dessa variável não foi analisada estatisticamente. No entanto, é preciso considerar ambas as variáveis, CV e TR, como possíveis fatores de associações causais para os resultados obtidos em relação ao TMF das vogais nesta pesquisa.

O teste do TMF também foi realizado com a emissão dos fonemas /s/ e /z/. A análise das fricativas /s/ e /z/ é importante para a realização de uma avaliação quantitativa da voz, pois, por meio dela, se obtém medidas acerca da dinâmica fonatória e da eficiência glótica. A fricativa surda /s/ mede o controle respiratório e a fricativa sonora /z/ adiciona o componente glótico à emissão (CIELO; CASARIN, 2008). De acordo com os dados expostos na tabela 5, assim como para as vogais, a maioria dos participantes de ambos os sexos apresentaram índices diminuídos para o TMF dos fonemas /s/ e /z/, revelando predomínio aerodinâmico à fonação, sugerindo falta de eficiência glótica, com escape de ar na laringe.

A literatura aponta que valores diminuídos do TMF para as relações /s/ e /z/ em indivíduos que não apresentam problema vocal, nem histórico de problemas em nível respiratório, sugerem incoordenação pneumofonoarticulatória. É importante ressaltar que tal fato pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de disfonias com o aumento da demanda vocal, caso esses indivíduos optem por carreiras que fazem o uso profissional da voz (CHRISTMANN et al., 2012).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DO TEMPO DE FONEAÇÃO OBSERVADO (TMFO) EM COMPARAÇÃO AO TEMPO DE FONEAÇÃO PREVISTO (TMFP) DA EMISSÃO DOS FONEMAS /s/ E /z/

	TMFO/s/		TMFO/z/	
	n	%	n	%
Feminino				
Diminuído	133	56,35	131	55,50
Normal	31	13,13	33	13,98
Aumentado	0		0	
Total	164		164	
Masculino				
Diminuído	60	25,42	57	24,15
Normal	12	5,08	13	5,50
Aumentado	0		2	0,84
Total	72		72	
T-F		-		-

#### 6.4 CARACTERIZAÇÃO DE VARIÁVEIS RELATIVAS À MUSICALIDADE (PERCEPÇÃO MUSICAL)

A influência e a relação existente entre a juventude universitária e a música sempre fizeram parte da nossa história. Muitos períodos são demarcados por músicas que por meio de suas letras expressam a história do país. No final dos anos 70, jovens universitários e artistas passaram a utilizar a música como forma de protesto contra a ditadura que havia se instituído no Brasil. As músicas de protesto tinham a pretensão de cantar a verdade da realidade brasileira, por isso, valorizavam mais o conteúdo das letras em detrimento do material musical (FORACCHI; MARTINS, 1977).

A partir de 1980 houve uma transformação muito grande no perfil dos jovens brasileiros. Segundo Abramo (1994), a juventude passa a se manifestar de outras maneiras, a partir de formações culturais próprias, subculturas e estilos associados a estilos musicais. Por meio da música, os jovens se comunicam e se expressam, criam e recriam suas identidades.

Identificar possíveis associações entre pré-disposições ambientais e características biológicas para a apreciação musical é um desafio que tem norteado muitos estudos científicos. Estudos na área da genética têm sugerido que a habilidade de apreciação musical em um indivíduo deve estar acompanhada da aptidão musical. Sabe-se que o interesse pela música pode ser determinado muito precocemente em uma criança, sugerindo que o interesse pela música é inato e que tem influência genética (JÄRVELÄ, 2018).

Sendo a musicalidade a função cognitiva responsável pela aptidão musical, a segunda parte do questionário respondido pelos jovens participantes desta pesquisa

é formada por questões relacionadas ao papel da música em suas vidas. Somente as repostas a essas questões já demonstraram grande influência da música na vida da população estudada. As frequências de cada classe estão expostas nos gráficos apresentados na sequência.

Para o neurologista Oliver Sacks (2007, p.10), "A música parece ser a forma mais direta de comunicação emocional, uma parte importante da vida humana, como a linguagem e os gestos". Pesquisadores explicam o poder dos sons sobre o que sentimos e os benefícios para o bem-estar físico e mental. O favorecimento da coesão social e de conexões empáticas está entre os efeitos da música sobre a vida das pessoas, principalmente dos jovens. Não importa o estilo, seja Rock, Pop, Samba, Pagode, Eletrônico, Forró, Country, Gospel e/ou outros, a música promove a integração entre os jovens. A música resgata culturas, reúne estilos diferentes, une sentimentos e inspira novos sentimentos.

Os gráficos 14, 15 e 16 mostram as variáveis incluídas no questionário repondido por todos os participantes, que foram elencadas com a finalidade de investigar o quanto a música está presente na vida dos jovens universitários. São elas: Atividade Musical, instrumentos que domina e tempo que escuta música. No gráfico 14 está demonstrado que 53,38% de todos os jovens universitários participantes da pesquisa fazem algum tipo de atividade musical, caracterizando a maioria em relação aos 46,61% daqueles que responderam que não praticam nenhuma atividade musical.

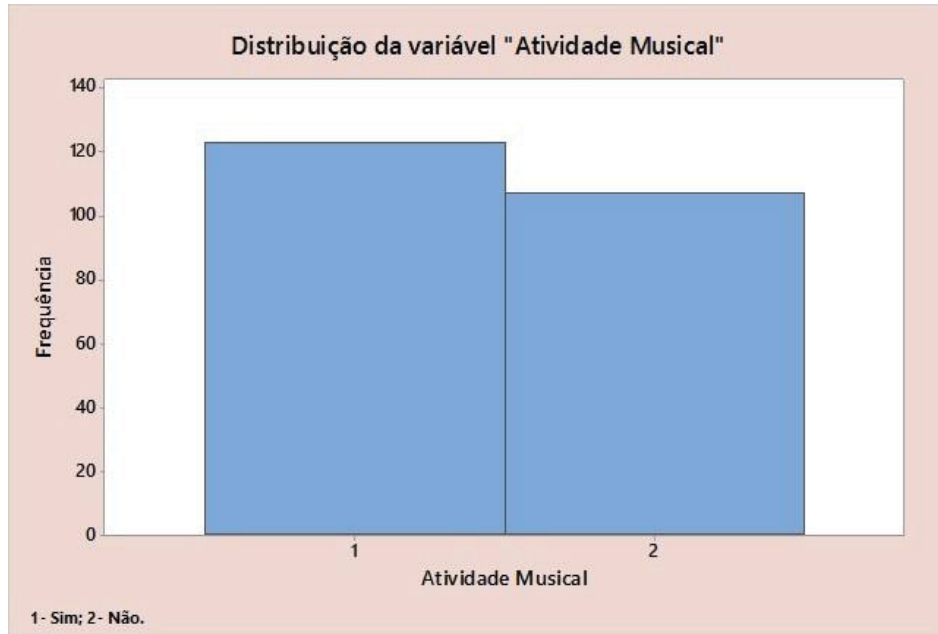
O gráfico 15 representa quais instrumentos musicais os jovens participantes da pesquisa dominam. Apesar de a maioria 49,15% dos jovens afirmarem não ter domínio de nenhum instrumento, isso não quer dizer que nunca tiveram nenhum contato com algum tipo de instrumento. O violão foi o instrumento mais citado em termos de domínio pelos entrevistados, atingindo um percentual de 13,55% de domínio do instrumento entre todos os participantes deste estudo.

Finalmente, o gráfico 16 expõe o resultado da variável do tempo de escuta musical de todos os participantes da pesquisa. A classe 2 da variável representa a resposta dos jovens à pergunta do tempo que ouvem música por dia. A análise percentual dessa resposta resultou em 37,71% dos jovens ouvidos escutam de 2 a 3 horas de música por dia, enquanto a classe 1 representa que 29,66% dos jovens participantes escutam até 1 hora de música por dia. Apesar da variável da atividade musical estar praticamente equivalente entre as duas classes, a diferença de



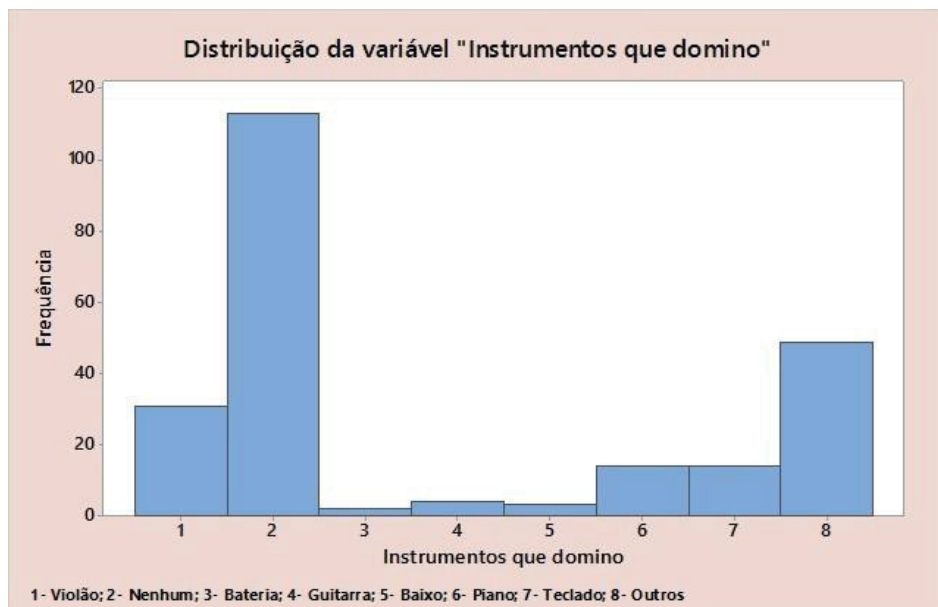
percentual entre as classes da variável "tempo de escuta musical" corrobora com os dados da literatura (HAERTEL, 2018) de que a música tem participação ativa na vida dos jovens universitários diariamente.

GRÁFICO 14 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "ATIVIDADE MUSICAL" NA AMOSTRA DO ESTUDO



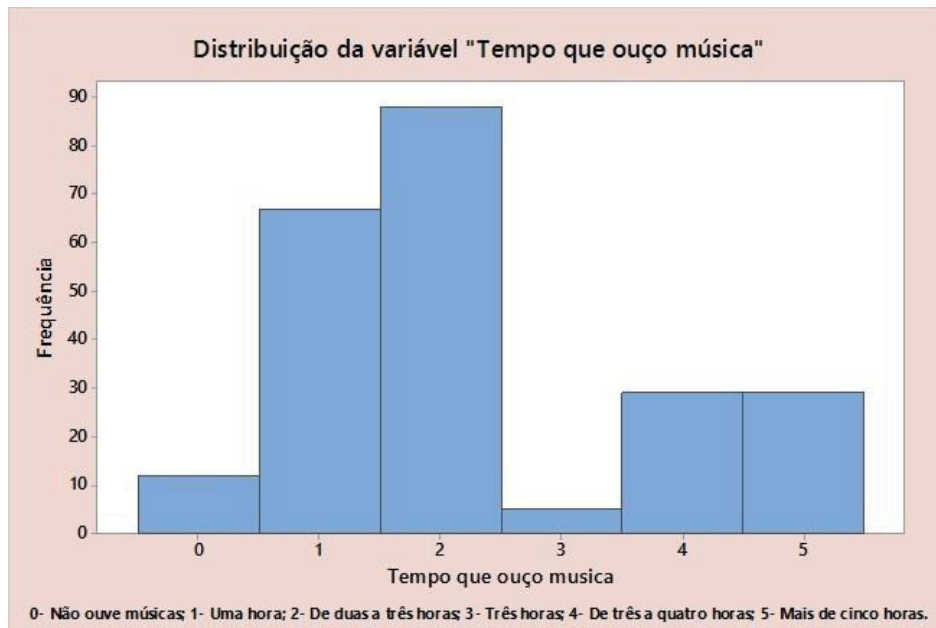
FONTE: A autora

GRÁFICO 15 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL "QUAL INSTRUMENTO MUSICAL DOMINA?" NA AMOSTRA DO ESTUDO



FONTE: A autora

GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL DO TEMPO QUE CADA UM DOS PARTICIPANTES DESTA PESQUISA OUVE DE MÚSICA POR DIA



FONTE: A autora

"Não há verdade, só há percepção" (Gustave Flaubert); todos os estímulos que recebemos do ambiente em que vivemos são interpretados e transformados em informação por uma série de estruturas do cérebro especializadas na percepção. É verdade que esta interpretação é um processo ativo que depende de nossos processos cognitivos e conhecimentos prévios. Por exemplo, como podemos identificar quem é ao telefone e, até mesmo, identificar o emocional de alguém quando recebemos uma chamada telefônica? Parece ser uma tarefa simples, no entanto, trata-se de um processo extremamente complexo, do qual faz parte um arcabouço cerebral responsável pela percepção auditiva e pelo reconhecimento de seus subcomponentes.

A capacidade da percepção auditiva é essencial para a música. Para aprender a tocar qualquer instrumento musical é preciso ter uma percepção auditiva bem desenvolvida que permita ao indivíduo testar e prestar atenção a qualquer nota. Detectar, identificar, reconhecer e entender os sons ao seu redor possibilita a sua adaptação ao ambiente. A musicalidade, assim como todas as habilidades cognitivas, e a percepção auditiva podem ser treinadas e melhoradas.

Como já foi descrito anteriormente, a base biológica envolvida na capacidade de desempenho da atividade musical ainda é desconhecida. Segundo Schellenberg (2015), estudos recentes destacam que o papel da genética na aptidão musical e no desempenho musical é muito maior do que se pensava anteriormente. Tal fato faz do treinamento musical um importante modelo para o estudo das interações gene-ambiente.

Para testar o nível de percepção musical dos jovens universitários que participaram do estudo foi utilizado o teste de aptidão musical de Karma (2007) que visa observar o reconhecimento musical, treinamento auditivo e a produção vocal. Nesta pesquisa, a mediana de acertos no teste de percepção e aptidão musical foi de 29 e para as classes das variáveis rítmicas e melódicas 6 e 9 respectivamente.

Com o intuito de validar o seu método de avaliação da percepção auditiva, Karma baseou-se nos resultados de sua amostra composta por finlandeses, com idades entre 5 e 62 anos. Foram avaliados três grupos diferentes: 0- Sem nenhuma experiência musical, 1 - Experiência musical por hobby, 2 - Músicos profissionais. Os resultados das médias amostrais da análise de Karma foram: 28,6 para o grupo dos indivíduos sem experiência musical, 32,1 para o grupo dos indivíduos com experiência musical por hobby e 38 para o grupo dos músicos profissionais. Comprovando que o treino musical e sua prática proporcionam um aumento no índice da percepção auditiva.

De acordo com a tabela 6, ao compararmos a média encontrada em nossa amostra, para o teste de percepção, com as médias resultantes do trabalho de Karma (2007), foi constatada uma importante similaridade entre a média geral da percepção auditiva de nossa amostra (28,63) e a média do grupo 0 de Karma, sem nenhuma experiência musical, (28,6). Portanto, os resultados obtidos em nossa amostra são corroborados pelos dados do estudo de Karma (2007). Cabe ressaltar que a variância (23,57) da percepção musical resultante em nossa amostra, pode ser explicada pelo fato de nossa amostra ser formada por um grupo muito heterogêneo e pouquíssimos músicos profissionais.

TABELA 6 - MÉDIA, MEDIANA E VARIÂNCIA DA VARIÁVEL PERCEPÇÃO

	N	MÉDIA	MEDIANA	MIN	MAX	VARIÂNCIA	DP	EP
Percepção	230	28,61	29	17	40	23,64	4,86	0,32
Melódico	230	6,47	6	2	11	5,08	2,25	0,15
Rítmico	230	9,11	9	1	12	4,55	2,13	0,14

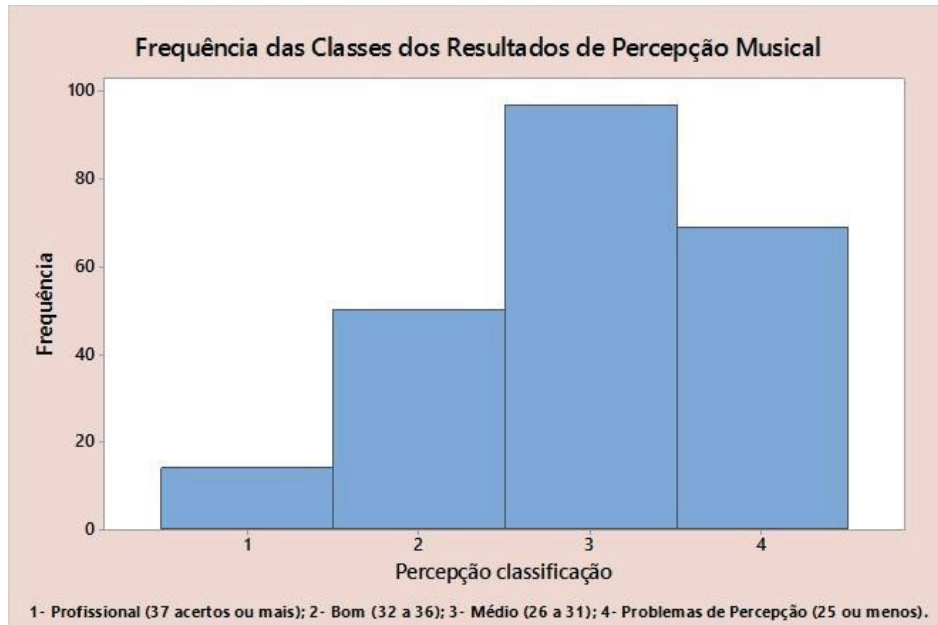
FONTE: A autora

A mediana pode ser relacionada com a quantidade de acertos no teste de aptidão musical, as classes determinadas segundo o modelo de Karma (2007) e suas respectivas frequências estão representadas no gráfico 15 no qual pode-se observar que a classe de maior frequência de acertos é a de nível médio.

Considerando o nível de letramento da população que abrange a amostra desta pesquisa, o resultado representado no gráfico de frequências das classes dos

resultados de percepção musical (Gráfico 17) de que 42% da amostra total deste estudo atingiram o nível médio de acertos corrobora com referências encontradas na literatura, as quais comprovam que as funções do cérebro ligadas à memória auditiva e à aptidão musical também estão intimamente conectadas com as regiões mobilizadas pela leitura e fornecem uma base biológica para esse elo.

GRÁFICO 17 - FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DOS RESULTADOS DE PERCEPÇÃO MUSICAL



FONTE: A autora

## 6.5 COMPARAÇÕES ENTRE AS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DO PRESENTE ESTUDO E OUTRAS POPULAÇÕES

Na sequência (Tabela 7), são comparadas as frequências alélicas das populações EUR (*European*) e CEU (*Utah Residents (CEPH) with Northern and Western European Ancestry*) com a população da amostra desta pesquisa, também está apresentado o valor de p do Qui quadrado em relação a amostra populacional aqui estudada. A seguir, estão especificadas as frequências alélicas dos sete genes candidatos desta pesquisa: *FOXP2* rs7784315 (T>C), rs7799109 (T>C), rs6980093 (G>A), *SLC6A4* rs140701 (T>C), rs4583306 (A>G), rs2020936 (G>A/G>C), *COMT* rs4680 (G>A), rs737864 (C>T), /rs4646316 (C>G/C>T), *AVPR1A* rs3021529 (G>A), rs3803107 (G>A), rs10877968 (T>C), rs10877969 (T>C), *ITGB3* rs15908 (A>C/G>T), rs4642 (A>G), *DRD4* rs3758653 (T>C), rs11246234 (G>A), *DRD2* rs1076560 (C>A), rs4936270 (T>C).

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DA AMOSTRA DESTA PESQUISA COM AMOSTRAS DAS POPULAÇÕES EUR E CEU

GENE	SNP	ALELOS		AUTOR	CEU		EUR		rs	A	C	valor p	264 (57%)	133 (67%)	636 (63%)		
		C	T		14 (7%)	184 (93%)	92 (9%)	914 (91%)								65 (33%)	370 (37%)
FOXP2	rs7784315	T	403 (88%)		184 (93%)	914 (91%)			rs15908	C	196 (43%)		133 (67%)	65 (33%)	370 (37%)		
		valor p*		0,06						valor p						0,02	0,03
		C	63 (14%)		14 (7%)	95 (9%)				A	323 (70%)	143 (72%)	714 (71%)				
	rs7799109	T	397 (86%)		184 (93%)	911 (91%)			rs4642	G	137 (30%)	55 (28%)			292 (29%)		
		valor p		0,02						valor p		0,6	0,77				
AVPR1A	rs6980093	G	197 (43%)		82 (41%)	471 (46%)			rs12600603	G	318 (69%)	134 (67%)	705 (62%)				
		A	263 (57%)		116 (58%)	535 (53%)				C	142 (31%)	46 (19%)	283 (20%)				
		valor p		0,742						valor p		0,78	0,0567				
	rs3021529	A	52 (11%)		23 (12%)	121 (12%)			rs4680	A	206 (45%)	92 (46%)	503 (50%)				
		G	408 (89%)		175 (88%)	885 (88%)				G	254 (55%)	106 (54%)	503 (50%)				
AVPR1A	rs10877969	valor p		0,91					rs737864	valor p		0,69			0,06		
		C	72 (16%)		24 (12%)	132 (13%)				C	334 (73%)	40 (20%)	211 (21%)				
		T	388 (84%)		174 (88%)	874 (87%)				T	126 (27%)	158 (79%)	795 (79%)				
	rs10877968	valor p		0,29					rs4646316	valor p		0,097			0,685		
		T	382 (83%)		171 (86%)	849 (84%)				C	357 (78%)	154 (77%)	758 (75%)				
SLC6A4	rs140701	C	251 (55%)		123 (62%)	594 (59%)			rs1076560	T	99 (22%)	44 (22%)	248 (24%)				
		T	209 (45%)		75 (38%)	412 (41%)				C	334 (73%)	40 (20%)	211 (21%)				
		valor p		0,08						valor p		0,69	0,06				
	rs4583306	A	261 (57%)		124 (63%)	595 (59%)			rs4936270	C	373 (81%)	170 (86%)	855 (85%)				
		G	197 (43%)		74 (37%)	411 (41%)				valor p		0,925	0,014				
rs2020936	valor p		0,18					rs1076560	C	373 (81%)	170 (86%)	855 (85%)					
	G	78 (17%)		40 (20%)	211 (21%)				A	87 (19%)	28 (14%)	151 (15%)					
	A	382 (83%)		158 (79%)	795 (79%)				valor p		0,15	0,007					
	valor p		0,25					rs3758663	C	100 (22%)	37 (19%)	200 (20%)					
									T	360 (78%)	161 (81%)	806 (80%)					
								rs11246234	valor p		0,44			0,41			
									A	202 (44%)	81 (41%)	435 (43%)					
									G	258 (56%)	117 (59%)	96 (19%)					
								valor p			0,17			0,06			

FONTE: A autora

Essas comparações mostram valores significativamente diferentes da frequência alélica em relação a população deste estudo. Foram diferentes para os SNPs rs7799109 (para as populações CEU  $p= 0,02$  e EUR  $p= 0,01$ ) do gene *FOXP2*, para o rs15908 (para a população CEU  $p= 0,02$  e EUR  $p= 0,03$ ) do gene *ITGB3*, para o rs4936270 (para a população EUR  $p = 0,014$ ) do gene *DRD2*, para o rs2020936 (para a população EUR  $p= 0,0204$ ) do gene *SLC6A4* e para o rs 737864 (para a população da nossa pesquisa  $p= 0,01$ ) do gene *COMT*. Tais diferenças podem ser justificadas pelo fato de que, mesmo sendo a população da região sul do Brasil muito semelhante geneticamente à população europeia, podem haver diferenças nas frequências alélicas pelo fato da população brasileira ser resultante de uma miscigenação de povos indígenas, africanos e europeus, o que confere grande variabilidade genética à população brasileira (RUIZ-LINARES et al., 2014).

Dos SNPS descritos acima que apresentaram diferença significativa das frequências alélicas em relação à população desta pesquisa foi encontrado um estudo para o SNP rs15908, do gene *ITGB3*, com amostra do Rio Grande do Sul. Neste estudo a frequência alélica encontrada foi semelhante com a do presente trabalho (qui quadrado comparando trabalho do referido estudo e nossos dados – valor de  $p=0,69$ ), sendo 60% para o alelo A e 40% para o alelo C (MARIATH et al., 2017).

A influência no processamento emocional e de humor dependendo do som do ambiente da variante rs1076560 (C>A) do gene *DRD2* foi objeto de um estudo no qual pesquisadores verificaram que indivíduos com o genótipo CC para o rs1076560 alcançavam maior pontuação quando estavam expostos à música, enquanto que aqueles que tinham genótipo CA alcançavam pontuações menores quando submetidos a ruídos ambientais, e ainda, que os indivíduos com genótipo CA quando eram expostos a fotos de rostos intimidadores com fundo musical apresentavam maior atividade da região pré-frontal do cérebro, o que os autores justificam como aumento na quantidade de dopamina no cérebro induzida pelo efeito da exposição à música. Desta forma, o fato do alelo A estar favorecendo a percepção melódica em nosso estudo é corroborado e justificado pelos achados do referido estudo que demonstrou que indivíduos com genótipo CA tinham aumento na quantidade de dopamina e uma maior atividade da região pré-frontal do cérebro induzida pela exposição à música (PERRONE-CAPANO et al., 2017).

## 6.6 ASSOCIAÇÕES DOS SNPS NAS VARIÁVEIS DEPENDENTES DESTE ESTUDO

Conforme relatado anteriormente, as análises de frequências que foram realizadas não levaram em consideração variáveis que poderiam estar interferindo no resultado. Portanto, com o objetivo de explorar e inferir a relação das variáveis dependentes com variáveis independentes específicas foram realizadas as regressões, isto é, para investigar a associação, corrigindo a influência de outras variáveis. Primeiramente, foi realizada uma análise de regressão univariada com a finalidade de investigar isoladamente a relação entre cada variável explicativa e a variável resposta, sem levar em conta as demais. Dessa forma, foi gerado um modelo inicial que serviu como critério de seleção para a escolha das variáveis "candidatas" ao modelo final. Foram escolhidas as variáveis com valor de  $p < 30\%$  no modelo inicial, gerando assim um modelo final. Posteriormente a essa escolha foi realizada uma análise de regressão multivariada (modelo de regressão logística binária ajustado), com o intuito de avaliar simultaneamente (em um único modelo) o efeito das variáveis selecionadas sobre a resposta.

### 6.6.1 Regressões da percepção musical

As variáveis investigadas nas regressões da percepção musical foram: "Sexo", "Voz", "'Score' do Teste de Percepção" e "Percepção Rítmica e Melódica". Para cada SNP os modelos de interação alélica dominante, codominante e recessivo foram testados. A seguir, são mostrados os modelos de regressão que melhor se ajustaram aos dados.

#### 6.6.1.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica

TABELA 8 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM  $P < 30\%$  NO MODELO INICIAL. MODELO CODOMINANTE "PERCEPÇÃO"~rs+SEXO

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO <sup>(1)</sup>			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-3.4952	0.9682	-3.610	0.000306***
rs2020936	0.3199	0.2658	1.204	0.228778
rs4936270	0.5761	0.3014	1.912	0.032140*
rs737864	0.3577	0.2316	1.545	0.122459
rs7799109	0.3151	0.2978	1.058	0.290015
Sexo	0.7451	0.3122	2.387	0.016996*
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 *.0.1 *'

FONTE: A autora

(1) Resultados do ajuste do modelo de regressão logística binária – Esse modelo fornece as estimativas pontuais dos parâmetros e os seus erros padrão, os valores observados da estatística de Wald e os p-valores do teste de Wald, entre outras informações.

O SNP rs4936270, do gene *DRD2*, foi o único com o valor de p significativo para o estudo da variável "Percepção", sendo  $p=0.032140$ . O genótipo de melhor performance foi o homocigoto dominante (CC), cuja média totalizou em 28,972. A variável "Sexo" também foi significativa, para qual  $p=0.016996$ .

Em um estudo pesquisadores americanos, Blum et al. (2010); lançaram a hipótese de que os portadores do alelo *DRD2* A1 podem responder significativamente diferentemente aos portadores do genótipo *DRD2* A2. A esse respeito, os portadores do alelo D2 A1 têm uma resposta embotada à glicose e recompensas monetárias. Em contraste, agonistas D2 poderosos, como a bromocriptina, mostram uma ativação aumentada do circuito de recompensa apenas nos portadores do alelo *DRD2* A1. Se a música causa uma ativação poderosa, apesar do alelo *DRD2* A1, devido a uma forte liberação neuronal de dopamina que, subsequentemente, afeta os receptores D2 existentes, é razoável supor que a música seja um forte agonista D2 indireto (em virtude da liberação neuronal DA (NAc) e pode ter aplicabilidade terapêutica importante em comportamentos relacionados à Síndrome de Deficiência de Recompensa (RDS), incluindo Transtorno de Uso de Substâncias (SUD). O que poderia, em última análise, fornecer o racional para a utilização sistemática de música agradável para tratar o vício (comportamentos RDS) e impedir a recaída em indivíduos de alto risco sujeitos a baixa densidade de D2 geneticamente comprometidos.

TABELA 9 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM  $P < 30\%$  NO MODELO INICIAL. MODELO CODOMINANTE "PERCEPÇÃO RÍTMICA"~rs+SEXO

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	1.55847	0.92436	-1.686	0.0918
rs2020936	-0.06205	0.27106	-0.229	0.8189
rs4936270	0.41008	0.29249	1.402	0.1609
rs737864	0.46628	0.23768	1.962	0.0498*
rs7799109	-0.11277	0.30356	-0.371	0.7103
Sexo	0.79222	0.33220	2.385	0.0171*
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '.0.1 '1'

FONTE: A autora

Conforme exposto na tabela 9, o modelo codominante para a variável "Percepção Rítmica" apresentou 1 valor significativo e três dos seus valores não foram significativos estatisticamente para o nosso estudo. O rs2020936 do gene *SLC6A4* e o rs4936270 do gene *DRD2* não foram significativos para este estudo, uma vez que apresentaram índices de  $p=0,0918$  e  $p=0,8189$  respectivamente.



O terceiro SNP da tabela 9, rs737864, do gene *COMT*, foi o único com o valor de p significativo para o estudo da variável "Percepção Rítmica", o resultado do seu índice p foi de 0,0498. A variável "Sexo" também foi significativa, para qual p=0.0171. Sendo assim, foi necessário fazer a análise das médias dos genótipos. O genótipo de melhor performance (T>C) do gene *COMT* foi o homozigoto dominante (TT), cuja média totalizou em 29,61538.

Malhotra et al. (2002) testaram a relação entre o genótipo Val158Met do gene *COMT* e o desempenho no Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>2</sup> em indivíduos saudáveis. Os sujeitos com o fenótipo Met/Met apresentaram desempenho significativamente melhor do que os sujeitos com o fenótipo /Val/ e /Val /, os primeiros obtiveram um resultado melhor no que se referia a perseverança dos erros, obtendo dessa forma um melhor resultado. Os dados do referido estudo corroboram com os resultados de outros estudos que examinam o papel do *COMT* na função cognitiva.

Para Ukkola-Vuoti (2013), a capacidade de sentir um pulso regular ajuda indivíduos a sincronizarem os movimentos entre si, seja para dançar ou cantar. Isto sugere que a percepção do ritmo e a produção motora impulsionam a comunicação. Dessa forma, os achados da literatura citados acima corroboram com a hipótese de que percepção musical e linguagem compartilham loci de associações nas variantes dos genes candidatos deste estudo.

No entanto, neste trabalho, ao contrário do estudo referido acima, o genótipo TT do rs7799109 teve melhor performance no teste de musicalidade de Karma, ou seja, melhor percepção auditiva. No campo do ritmo, um estudo relatou que a mutação do gene *FOXP2* prejudica a percepção e a produção do ritmo, enquanto mantém intacta a percepção e as habilidades de produção (PERETZ, 2009). Como já foi referido anteriormente, *FOXP2* foi implicado em um distúrbio herdado de fala e linguagem. Portanto, os achados do referido estudo sugerem uma possível base genética compartilhada para fala e ritmo. Tal fato, corrobora para a teoria destes dois processos cognitivos (música e linguagem) terem vias de processamento em comum (VITALI et al., 2017).

---

<sup>2</sup> O WCST é um instrumento internacionalmente reconhecido para avaliação das funções executivas, sendo frequentemente adotado em avaliações neuropsicológicas (SILVA-FILHO; PASIAN; HUMBERTO, 2011).

TABELA 10 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30 NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO MELÓDICA" – MODELO CODOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-1.55847	0.92436	-1.686	0.0918
rs2020936	-0.06205	0.27106	-0.229	0.8189
rs4936270	0.41008	0.29249	1.402	0.1609
rs737864	0.46628	0.23768	1.962	0.0498*
rs468	-0.42281	0.19803	-2.13506	0.033842*
rs7799109A	-0.11277	0.30356	-0.371	0.7103
Sexo	0.79222	0.33220	2.385	0.0171*
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '.0.1 '1'

FONTE: A autora

Nas análises da "Percepção Melódica" e "Rítmica", representadas nas tabelas 9 e 10, embora tenham dado resultados significativos o intercepto não foi significativo em nenhum dos casos.

A variável quantitativa da "Percepção Melódica" retrata no modelo de interação codominante a influência da variável "Sexo" com um índice de  $p=0,0171$ . Para a variável quantitativa "Percepção Melódica" no modelo de interação codominante houve influência do polimorfismo rs737864 ( $p=0,0498$ ) e do polimorfismo rs4680 ( $p=0,03842$ ), ambos do gene *COMT*. O genótipo GG 6,83±0,27 do SNP rs4680 (G>A) teve maior média na percepção melódica, em contrapartida, os genótipos GA e AA tiveram média de 6,34±0,21 e 6,33±0,34, respectivamente.

O polimorfismo rs4680 resulta na troca do aminoácido valina por metionina no códon 158 da enzima catecol-o-metiltransferase (*COMT*) responsável pela metabolização da dopamina no córtex pré-frontal. Neste polimorfismo o alelo G codifica para o aminoácido valina, enquanto o alelo A codifica para o aminoácido metionina. O polimorfismo (Met/Met) leva à diminuição da atividade enzimática de *COMT* (VITALI et al., 2017). Apesar dessa consequência, tem-se percebido a variabilidade nos efeitos desse polimorfismo, o que pode ser explicado pela atividade que está sendo avaliada ou pela população de estudo.

Muitos pesquisadores têm desenvolvido estudos para verificar a prevalência da associação dos polimorfismos Met/Met e Val/Val com diferentes habilidades e patologias. Em outro estudo Landi e colaboradores (2013) notaram que indivíduos caucasianos europeus Met/Met para o polimorfismo rs4680 tinham um melhor desempenho em atividades que avaliavam habilidades relacionadas a leitura, e também perceberam uma maior ativação do hemisfério frontal esquerdo do cérebro em relação a indivíduos Val/Val.

Contudo, em um estudo com a população chinesa, Yang e colaboradores (2013) encontraram melhor performance em testes que avaliavam a memória e também um aumento no volume do hipocampo em indivíduos Val/Val (maior atividade enzimática). O mesmo autor cita que a diferença no efeito entre populações chinesa e caucasiana européia pode-se dar pela interação entre genes envolvidos no sistema dopaminérgico, cujas frequências variam de população para população.

Um estudo recente encontrou associação do polimorfismo rs4680 com os resultados do teste de musicalidade pela metodologia de IMTAP em amostra de crianças brasileiras ( $p=0,193$ ) (MARIATH et al., 2017). Enquanto em nosso estudo, o rs4680 se mostrou significativo ( $p=0,034$ ), com o genótipo GG (Val/Val) tendo melhor performance na parte melódica do teste de musicalidade Karma do que os outros dois genótipos.

Ukkola e colaboradores (2009) também estudaram o rs4680 em amostra finlandesa, utilizando três testes de musicalidade: Karma, "Seashore pitch" e "Seashore time". Em seu estudo, Ukkola et al. (2009) encontraram fraca associação do rs4680 com o teste "Seashore", e encontrou associação do alelo Val com a improvisação musical.

Os dados encontrados neste estudo para a variável da percepção corroboram com os achados da literatura apresentados pelo estudo com a população chinesa (Val/Val), e com a improvisação musical do alelo Val na amostra finlandesa (UKKOLA et al., 2009). O que só ressalta a variabilidade do efeito do polimorfismo rs4680 em diferentes populações e diferentes processos cognitivos.

Com relação às outras variáveis que se apresentaram influenciando significativamente na "Percepção Melódica" dentro do teste Karma estão idade, sexo e experiência musical, as mesmas que se apresentaram influenciando o resultado do teste de percepção musical no geral. A média de percepção melódica, para aqueles que estavam abaixo da mediana de idade, a média na parte melódica foi de  $6,83 \pm 0,22$ , sendo maior do que a média daqueles que estavam acima da mediana de idade ( $6,17 \pm 0,20$ ). Quanto ao sexo, a média no teste de percepção melódica também foi maior para homens  $7,11 \pm 0,27$  do que para as mulheres  $6,17 \pm 0,07$ . Para a experiência musical, o grupo 0 (não teve nenhuma experiência musical) teve média de  $5,66 \pm 0,17$  pontos na parte melódica do teste de Karma, e o grupo 1 (com experiência musical) teve média de  $7,52 \pm 0,22$ . Perfil este, idêntico àquele encontrado na regressão do teste de percepção musical no geral.

## 6.6.1.2 Regressões utilizando modelo dominante de interações alélicas

TABELA 11 - MODELO FINAL: REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO RÍTMICA" – MODELO DOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-0.27678	0.91609	-0.302	0.7625
rs10877968	-0.37666	0.49733	-0.757	0.4488
rs10877969	0.53936	0.51637	1.045	0.0296
Sexo	0.64445	0.31919	2.019	0.0435*
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '.0.1 '1'

FONTE: A autora

Para a variável quantitativa "Percepção Rítmica" no modelo de interação dominante houve influência da variável independente "Sexo" e do polimorfismo rs10877969. Considerando o SNP rs10877969 (T>C), do gene *AVPR1A*, tiveram maior média na percepção melódica indivíduos com genótipos CC e CT 9,45 e 0,23, enquanto aqueles com genótipo TT tiveram média de 9,33 e 0,17.

O SNP rs10877969, localizado na região promotora do gene *AVPR1A*, foi estudado por Yang e colaboradores (2012) em autistas coreanos, que descobriram a sua associação com o autismo, e que também perceberam o efeito protetor do alelo C no desenvolvimento do autismo. Os autores sugerem ser este um marcador para o autismo, com a ressalva de que tal polimorfismo se encontra em uma região ligada a outros polimorfismos no gene *AVPR1A* que já tem sua associação com o autismo comprovada (YANG et al., 2012).

Ukkola e colaboradores (2009) estudaram, entre outros genes, o gene *AVPR1A* e escolheram dois microssatélites altamente variáveis na região promotora do gene (RS1 e RS3) e um microssatélite na região intrônica (AVR). A amostra consistia em indivíduos finlandeses, utilizando como um dos métodos de avaliação o mesmo teste de nosso estudo, o Karma. Encontraram maior associação entre o haplótipo RS1+RS3 (principalmente haplótipo 4 e 5, e haplótipo 5 e 4) com a habilidade auditiva de estruturar música pelo teste de Karma, resultado este replicado em outros testes combinados de música (UKKOLA et al., 2009).

Morley e colaboradores (2012) estudaram dois grupos na Inglaterra, um grupo de músicos coralistas e outro de pessoas que não participavam de coral (não músicos). Eles estudaram os mesmos microssatélites de Ukkola e colaboradores (2009) e outros SNPs do gene *AVPR1A*, dentre eles o rs10877969. Todavia, não encontraram nenhuma diferença significativa que pudesse associar com o participar ou

não de um coral, o que é justificado pelos autores pela falta de testes de musicalidade mais específicos e de cantores de coral profissionais, além da influência de outros genes que não os de habilidade musical para definir a participação ou não de um indivíduo num coral (MORLEY et al., 2012).

O fato de Ukkola e colaboradores (2009) terem encontrado associação entre microssatélites de região promotora do *AVRP1A* com a percepção auditiva, pelo teste Karma, concorda com os resultados encontrados no presente estudo, onde o polimorfismo rs10877969, também presente na região promotora do gene *AVRP1A* foi associado à percepção rítmica pela mesma metodologia utilizada por Ukkola (UKKOLA et al., 2009; KARMA, 2007). Ao contrário de Morley e colaboradores (2012), nós encontramos associação entre musicalidade e o SNP rs10877969, fazendo uso da ferramenta de avaliação do teste Karma (MORLEY et al., 2012). Assim como no estudo de Yang et al. (2012), o alelo C teve associação com o objeto de estudo deles, em nosso estudo a presença do alelo C levou a uma melhor performance na parte rítmica do teste de musicalidade.

As outras variáveis que se apresentaram influenciando significativamente na percepção rítmica dentro do teste Karma foram idade, sexo e escolaridade do pai. A média de percepção rítmica, para aqueles que estavam acima da mediana de idade (22 anos) foi de  $8,90 \pm 0,19$ , já para aqueles que estavam abaixo da mediana de idade a média na parte melódica foi de  $9,38 \pm 0,21$ . Quanto ao sexo, a média no teste de percepção melódica foi de  $8,85 \pm 0,17$  para as mulheres e  $9,67 \pm 0,23$  para os homens. Perfil este também idêntico ao encontrado na percepção musical e na melódica (homens e mais novos), sem a influência da experiência musical para a percepção rítmica.

A escolaridade do pai foi dividida em 2 grupos: grupo 1 - pai tinha somente até o ensino médio e grupo 2 - pai com ensino superior e pós-graduação. Na percepção rítmica as médias encontradas foram de:  $8,67 \pm 0,24$  para o grupo 1 e  $9,39 \pm 0,19$  para o grupo 2. Ou seja, quem tem pai com maior grau de escolaridade teve melhor pontuação de percepção rítmica do que aqueles que tinham pais com educação até o ensino médio. Fato que pode ser explicado pelo fato dos homens terem a vantagem no processamento temporal, devido a maior massa branca cerebral, e quanto maior o nível de escolaridade mais conexões cerebrais novas são criadas no cérebro dos pais (BROOKS; KEMPE, 2012). Porém, não é só a informação genética que determina a inteligência e habilidade do filho, mas em conjunto com estímulos ambientais e

experiências vividas pelo filho que originam seu desenvolvimento cognitivo (DEARY; PENKE; JOHNSON, 2010).

Um estudo da Universidade de Toronto (2017), investigou se as habilidades musicais predizem a percepção fonológica em uma língua estrangeira e questionam sobre as associações da percepção da fala com a competência musical. Os pesquisadores concluíram que a percepção do ritmo, mas não o treinamento musical, foi associado à percepção da fala. (SWAMINATHAN; SCHELLENBERG, 2017). Estudos com gêmeos confirmam que os fatores genéticos assumem importante função na percepção musical (ULLÉN; HAMBRICK; MOSING, 2016).

### 6.6.2 Regressões da fluência verbal:

As variáveis investigadas nas regressões da fluência verbal foram: "Sexo", "Impostação Vocal", "Voz", "Articulação" e "Tempo Máximo de Fonação para Animal". Para cada SNP os modelos de interação alélica dominante, codominante e recessivo foram testados. A seguir, são mostrados os modelos de regressão que melhor se ajustaram aos dados.

#### 6.6.2.1 Regressões utilizando modelo recessivo de interação alélica

TABELA 12 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "IMPOSTAÇÃO VOCAL" – MODELO RECESSIVO

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-4.1367	1.0446	-3.960	7.49e-05***
rs1079597	0.8470	0.9430	0.898	0.3691
<b>rs10877969</b>	<b>2.1626</b>	<b>1.0207</b>	<b>2.119</b>	<b>0.0341*</b>
rs2020936	1.8460	0.9431	1.957	0.0503
rs4680	0.4141	0.3836	1.080	0.2803
Sexo	0.2284	0.3130	0.730	0.4656
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '0.1 '1'

FONTE: A autora

No que diz respeito a variável "Impostação Vocal", apenas um SNP teve influência na regressão. O rs10877969, do gene *AVPR1A* apresentou o valor de  $p=0,0341$ . O genótipo que mais influenciou positivamente essa variante foi o homocigoto recessivo (TT), com uma média de 28,982 para o modelo recessivo de interação alélica. Os testes para investigar aspectos relacionados à voz foram realizados por uma profissional da área da fonoaudiologia. Dessa forma, na categorização da

variável "Impostação Vocal" foi estabelecido um critério de derivação da variável "Qualidade Vocal", por isso, a influência de uma sobre a outra era esperada. Para analisar como ocorre essa influência da "Qualidade Vocal" sobre a "Impostação Vocal", dividiu-se a "Impostação Vocal" em grupo 1 com impostação boa e equilibrada e grupo 2 com impostação ruim; enquanto a "Qualidade Vocal" foi dividida em grupo 1 voz normal e grupo 2 voz alterada. Obteve-se então as seguintes frequências (Tabela 13), onde é possível perceber que a voz classificada como boa e equilibrada na "Impostação Vocal", possuía "Qualidade Vocal" normal e na "Impostação Vocal" ruim, a "Qualidade Vocal" encontrava-se alterada.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DA IMPOSTAÇÃO E DA QUALIDADE VOCAL

IMPOSTAÇÃO VOCAL	VOZ NORMAL		VOZ ALTERADA	
	n	%	n	%
Boa e equilibrada	115	91,27	39	37,5
Ruim	11	8,73	65	62,5

FONTE: A autora

A média de idade para a impostação classificada como boa e equilibrada foi de  $23,37 \pm 0,31$  anos, e para a impostação vocal ruim a média de idade foi de  $23,71 \pm 0,43$ . Observa-se aqui que a idade tem influência significativa nessa na variável "Impostação Vocal", apesar de nossa amostra ser formada por indivíduos jovens, é empírico o fato de que a idade tem uma relação direta na voz. Assim, como reconhecemos um bebê e/ou uma criança de pouca idade pela voz, também, nos jovens adultos temos essa informação dada pela percepção auditiva.

O fato de apenas um polimorfismo no modelo recessivo de interação alélica ter aparecido como influenciador na regressão da variável "Impostação Vocal" pode ser explicado pelo fato de que esta derivou da variável "Qualidade Vocal" (classificações: normal, disfônica, pigarro, nasal, aguda, alteração temporária devido a gripe, trêmula, ritmo acelerado, intensidade reduzida) que também não teve influência genética em nosso estudo. Ambas não dependem da parte neurológica, mas sim das estruturas vocais do indivíduo. Rondina explica que o aparelho fonador para emissão do som produz vibrações nas pregas vocais que variam de indivíduo para indivíduo e depende também da constituição física do mesmo, tamanho das pregas vocais, tensão muscular e das estruturas responsáveis por amplificar o som (cavidade nasal e oral) (RONDINA; WEYRICH; ZIMMERMAN, 2013).

## 6.6.2.2 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica

TABELA 14 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE ANIMAL~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-3.2705	0.8303	-3.939	8.18e-05***
rs140701	-0.3727	0.4623	-0.806	0.04948**
rs15908	0.3840	0.2086	1.841	0.03873**
rs4583306	0.7970	0.4716	1.690	0.02730**
rs4936270	0.4007	0.3014	1.330	0.18365
rs737864	0.7596	0.2392	3.176	0.00149**
Sexo	0.5100	0.3087	1.652	0.09852
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '0.1 '1'

FONTE: A autora

O modelo codominante para a variável "Animal" apresentou 4 dos SNPs significativos estatisticamente para o estudo, conforme exposto acima (Tabela 14). Além dos quatro SNPs com índice de p significativo, também, o intercepto foi significativo.

O segundo SNP da tabela rs15908 também apresentou valores de p significativos. Nesse caso, o genótipo de melhor performance foi o heterozigoto (CA) com média de 23,034.

O rs4583306 se difere dos demais, pois além de apresentar índices significativos de intercepto e p, exibiu um valor relevante também para a variável sexo. Nessa situação, percebe-se que o genótipo homozigoto dominante (AA) foi o que teve melhor desempenho, por conta da média total de 23,19.

Finalmente, para o rs 737864 do gene *COMT* (C>T) ambos os resultados de intercepto e p foram significativos e o genótipo de melhor performance foi o homozigoto dominante (CC), o qual exibiu uma média total de 23,376, tendo apresentado também o melhor desempenho para a variável animal, dentre todos os SNPs do modelo codominante.

Pesquisadores da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil (CHASE, 2001; FITCH, 2005; MCDERMOTT; HAUSER, 2005 apud MASATAKA, 2007); pesquisadores investigaram as Implicações da respiração bucal na função pulmonar e nos músculos respiratórios. Como resultado destacam que é importante considerar a função pulmonar e a mecânica respiratória na abordagem do modo de respiração do indivíduo. A respiração bucal leva ao comprometimento musculoesquelético, exigindo uma intervenção abrangente para prevenir mecanismos compensatórios patológicos que podem ser perpetuados na idade adulta. Esse, talvez, seja o melhor



argumento e não a questão da associação de fatores genéticos nas medidas obtidas para a variável "Tempo De Fonação para a Categoria Animal" nos participantes desta pesquisa. O teste de fluência verbal categoria animal sofre as influências orgânicas, como por exemplo, o comprometimento musculoesquelético das estruturas envolvidas para o desempenho da função estomatognática da respiração.

### 6.6.2.3 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica

TABELA 15 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "ARTICULAÇÃO" – MODELO DOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-2.5527451	0.7246967	-3.5225014	0.00427**
rs3758653	-1.4126226	0.6421845	-2.1997147	0.02782*
rs4680	-0.5680706	0.4863830	-1.1679491	0.0422*
rs7784315	0.3960747	0.5166193	0.7666664	4.432799e-01
rs7799109	0.5386661	0.4985579	1.080448	2.799426e-01
Sexo	0.4344	0.5053	0.860	0.3899
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '0.1 '1'

FONTE: A autora

Dentre as variáveis que influenciam a articulação estão os SNPs rs3758653 do gene *DRD4* e o rs4680 do gene *COMT*, cujas associações foram encontradas em seu modelo dominante de interação alélica. Ao contrário das outras duas variáveis advindas do diagnóstico do álbum articulatorio (impostação e qualidade vocal), a articulação teve influência de polimorfismos genéticos nesse estudo. Isso se deve à articulação da fala depender dos órgãos do sistema digestório (boca, língua, dentes, lábios e mandíbula) que são controlados pelo sistema nervoso mediado primariamente pelo córtex ventral sensorio motor, cuja inervação se projeta para o trato vocal e facial (RONDINA; WEYRICH; ZIMMERMAN, 2013).

A respeito do rs3758653 (T>C) localizado na região promotora do gene *DRD4*, Meyer e colaboradores (2017) estudaram a sua influência em uma amostra de indivíduos europeus mentalmente saudáveis sobre quatro domínios cognitivos: memória episódica, habilidade de raciocínio, vocabulário e velocidade de percepção. Descobriram que em relação a velocidade percepção, os indivíduos que possuem o alelo T tem melhor performance na velocidade do que indivíduos com alelo C (MEYER et al., 2017).

Cheng e colaboradores (2015) perceberam diferenças significativas nas frequências dos alelos para o SNP rs3758653 entre grupos de pacientes com

transtorno bipolar I e grupo controle de uma população chinesa. Em outro estudo também com população chinesa, Zhang e colaboradores (2012) encontraram associação do polimorfismo rs3758653 com retardo mental para o modelo recessivo com o alelo C. O mesmo SNP também foi associado a doença de Alzheimer no estudo de Huang e colaboradores (2012).

Como o modelo dominante para o rs3758653 (T>C), do gene *DRD4*, se apresentou como influência sobre a articulação, o mesmo foi dividido em dois grupos sendo o grupo 1 referente ao genótipo TT e o grupo 2 abrangendo os genótipos CT e CC. As classes de articulação foram reunidas em dois grupos, os que apresentaram algum problema articulatório no diagnóstico fonoaudiológico, e aqueles que não apresentaram nenhum problema. No grupo 1 (TT) 86,6% não tinham problema articulatório e 13,8% apresentavam algum problema, enquanto no grupo 2 (CT + CC) 93,5% não apresentavam problemas articulatorios e 6,5% tiveram algum problema articulatório identificado. Deste modo, percebe-se a maior frequência de indivíduos genótipo TT com problemas articulatorios, enquanto os genótipos CT+CC apresentaram menos problemas articulatorios. Isto sugere a influência do alelo C sobre a articulação vocal de forma positiva, em outras palavras melhorando-a. Influência esta contrária àquela encontrada por Zhang et al. (2012) e por Meyer et al. (2017), onde o alelo T é quem tem influência positiva nos domínios cognitivos. Isto pode ser explicado justamente pela diferença de processo cognitivo que está sendo avaliado, o que sugere que assim como o rs4680 do gene *COMT*, o polimorfismo rs3758653 do gene *DRD4* tem diferentes papéis em processos cognitivos distintos.

Com relação ao genótipo rs4680 (G>A), do gene *COMT* o mesmo foi dividido em dois grupos sendo o grupo 1 referente ao genótipo GG e o grupo 2 abrangendo os genótipos GA e AA. A articulação também foi reunida em dois grupos, os que tinham problemas articulatorios e aqueles que não tinham. No grupo 1 (GG) as porcentagens de indivíduos com e sem problemas articulatorios foi 20,7% e 79,3%, respectivamente. No grupo 2 (GA +AA) 7,2% dos indivíduos tinham algum problema articulatório, enquanto 92,8% foram classificados como sem problemas articulatorios. Assim, percebe-se a maior frequência de indivíduos genótipo GG com problemas articulatorios, enquanto os genótipos GA+AA apresentaram menos problemas articulatorios. Isto sugere a influência do alelo A sobre a articulação vocal de forma positiva, em outras palavras melhorando-a. Tal resultado concorda com os estudos com amostras de indivíduos caucasianos citados anteriormente de Vitali

et al. (2017) e Landi et al. (2013), onde quem apresenta alelo A tem melhor performance em testes cognitivos, além da maior ativação do lobo frontal esquerdo no cérebro, região está correlacionada com a linguagem. O efeito aqui encontrado é contrário ao efeito encontrado para a percepção musical (onde o genótipo GG teve melhor performance na parte melódica do teste, de musicalidade Karma do que os outros dois genótipos), ressaltando também as diferenças de associação deste polimorfismo com os diferentes processos cognitivos.

Um estudo Universidade de Pós-Graduação Academia Chinesa de Ciências de Pequim postula a Associação entre genes dopaminérgicos (*SLC6A3* e *DRD2*) e gagueira entre os chineses han (LAN et al., 2009). Neste estudo de caso-controle, com uma amostra de 112 pacientes com disfluência da fala e 112 controles do mesmo sexo, os pesquisadores buscaram verificar a possível correlação, entre esses dois genes dopaminérgicos e distúrbio da fluência da fala, e determinar as frequências alélicas dos cinco polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (rs2617604, rs28364997, rs28364997, rs28364998 no *SLC6A3* e rs6275, rs6277 em *DRD2*). Após as análises, os resultados mostraram que a presença do alelo C no rs6277 no gene *DRD2* está associada ao aumento da suscetibilidade ao distúrbio, enquanto o alelo T é protetor.

## 7 ESTUDO LONGITUDINAL

Conforme relatado no capítulo 2, esta pesquisa foi dividida em dois modelos de estudos: transversal e longitudinal. A seguir será feita a descrição da amostra e a análise dos resultados obtidos no estudo longitudinal. O estudo longitudinal visa analisar as variações nas características dos mesmos elementos ao longo de um período de tempo, isto é, nesse modelo de estudo deve-se observar a mesma variável por duas vezes. O estudo longitudinal pode ser retrospectivo e prospectivo. A diferença entre os dois é que no estudo longitudinal retrospectivo se conhece o efeito e se busca a causa, e no prospectivo há a causa ou fator determinante e se procura o resultado. Nesse estudo trata-se de uma abordagem retrospectiva, na qual tem-se os fenótipos e busca-se associar uma causa biológica a esses fenótipos. (BORDALO, 2006).

Nesta pesquisa o estudo longitudinal está centrado na intervenção do coral que foi dividido em três grupos amostrais, um controle e dois de prática do coral. A primeira intervenção aconteceu de agosto a dezembro de 2016 e a segunda de agosto a dezembro de 2017. O primeiro grupo foi formado por 31 participantes do coral e o segundo grupo por 25 jovens. O grupo controle foi formado por 19 jovens participantes do estudo que foram reavaliados em todos os testes aplicados na amostra após o término do primeiro grupo da intervenção do coral, em dezembro de 2016.

As intervenções aconteceram uma vez por semana, das 18:00 às 18:50 horas. A organização das intervenções foi realizada por membros da equipe<sup>3</sup> do projeto "Canta Sabiá" e uma musicoterapeuta que fez a regência do coral. Os encontros aconteceram na sala 67 do departamento de Genética da UFPR.

### 7.1 RESULTADOS E DISCUSSÕES II

#### 7.1.1 "Canta Sabiá"

Os resultados obtidos nas duas práticas do coral foram reunidos em um único grupo e corrigidos pelas regressões que estão expostas na sequência em forma de tabelas (16 a 21). As variáveis investigadas no estudo longitudinal (Tabela 16)

---

<sup>3</sup> Betina S. Moreschi Antonio – Doutoranda do Departamento de Genética, Liliane M. F. O. Lehtonen-Souza – Musicoterapeuta – Professora FAP/PR. Campus II, Universidade Estadual do Paraná. Curitiba - PR., João Vitor de Melo Hortega - Aluno de Iniciação Científica

são as mesmas que constam no estudo transversal, e resultaram dos dados obtidos pela reavaliação dos participantes que fizeram parte da intervenção do coral (grupo 1 e grupo 2) e comparadas com os dados do grupo controle, formado para traçar a relação de causalidade e evitar um viés associado a fatores independentes e alheios ao conhecimento dos pesquisadores.

A Neurociência tem contribuído muito com a Genética para decifrar as ligações entre genes, desenvolvimento do cérebro, cognição e comportamento (ALEMAN; SWART; VAN RIJN, 2008). "Quanto da genialidade artística está em nosso DNA?" É a pergunta que faz Sean Kean, no capítulo de seu livro intitulado como A Arte do Gene (HARRISON; NARAYAN, 2003). Para ele, "Arte, música, Poesia e Pintura... não há expressões mais lindas de brilho neural. A Genética pode iluminar alguns inesperados aspectos das belas-artes".

A música pode ser um paradigma no entendimento das interações gene versus ambiente. Entre as atividades musicais podemos destacar o canto, o improviso, a composição de um tema e a dança; todas essas atividades envolvem uma série de processos comportamentais, cognitivos e sociais. Compor, improvisar e organizar música, são funções criativas do cérebro muito complexas, das quais o valor biológico envolvido permanece desconhecido (REUTER et al., 2006). O canto realizado na atividade de coral amador é um passatempo muito comum e, já comprovado, confere benefícios para a saúde e para o comportamento social (UKKOLA-VUOTI et al., 2011). Pesquisas com estudantes americanos, adolescentes, envolvidos em práticas de corais ou outras atividades não desportivas, demonstram menor possibilidade de envolvimento por parte dos estudantes com álcool, drogas e vandalismo (UKKOLA et al., 2009). Também, existem evidências de que o canto pode ter efeitos bioquímicos. Depois de cantar, a produção de secreção salivar é estimulada o que aumenta a produção de imunoglobulina A (IgA-S) (UKKOLA et al., 2009).

TABELA 16 - PARÂMETROS ESTATÍSTICOS DA MÉDIA, MEDIANA, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO E OS PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUIDAS NESTA PESQUISA, ANTES E DEPOIS DA INTERVENÇÃO DO CORAL

VARIÁVEIS	VALORES ANTES DO CORAL					VALORES DEPOIS DO CORAL					PERCENTUAL				
	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coeficiente de Variação	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coeficiente de Variação	Dif. da Média	Dif. da Mediana	Dif. do Desvio Padrão	Dif. Coeficiente de Variação	
Animal	236	22,31	22	5,89	0,264	75	22,77	22	5,39	0,237	2,06	0	-8,47	0,027	
Fruta	236	17,28	17	4,01	0,232	75	19,45	19	4,51	0,232	12,58	11,76	12,48	0	
Emissão_de_A	236	10,5	10	3,29	0,313	75	12,08	12	3,55	0,294	15,09	20	7,97	0,019	
Emissão_de_E	236	10,49	10	3,26	0,311	75	12,17	12	3,74	0,307	16,08	20	14,78	0,004	
Emissão_de_I	236	11,37	11	3,74	0,328	75	13,49	13	4,34	0,322	18,64	18,18	16,12	0,006	
Emissão_de_O	236	11,25	11	3,91	0,348	75	13,45	13	4,27	0,317	19,59	18,18	8,99	0,031	
Emissão_de_U	236	11,87	12	4,57	0,385	75	14,11	14	4,82	0,341	18,85	16,67	5,38	0,044	
Emissão_de_/s/	236	11,84	11	4,9	0,414	75	14,45	14	5,44	0,385	22,04	27,27	11,04	0,029	
Emissão_de_/z/	236	12,25	11	5,87	0,479	75	12,04	11	4,64	0,455	-1,75 <sup>(1)</sup>	0	-21,01	0,024	
Percepção	230	28,5	28,5	5,21	0,183	52	31,31	32	4,57	0,146	9,87	12,28	-12,15	0,037	

FONTE: A autora

(1) A única variável que apresentou percentual negativo na comparação entre o tempo de emissão antes e depois foi a emissão de /z/ porque foi a única que apresentou um resultado menor, em relação ao tempo, na testagem realizada depois do coral.

O conceito de musicalidade é muito amplo, justamente por envolver uma série de habilidades musicais, entre elas a percepção de diferenças em tons, ritmos, dinâmicas e timbres, utilizando a voz do corpo (na dança) e da cultura (LEVITIN, 2012). No entanto, para que essas habilidades se desenvolvam, é necessário algo mais do que os fatores cognitivos e físicos, ou seja, sinceridade, seriedade, consciência, meta e direcionamento. É preciso, também, um ambiente de exposição à música, com acesso a instrumentos musicais que promovam um reforço intrínseco e extrínseco das habilidades musicais. Portanto, os fatores cognitivos e físicos estão associados a uma base genética que deverá ser estimulada e acionada pelo ambiente. O que faz, então, a diferença para que as habilidades musicais sejam realmente despertadas em um indivíduo? Além de fatores genéticos e ambientais, a inteligência geral, a capacidade de praticar e grande exposição à música (KLEIN et al., 2007).

#### 7.1.2 "Quando a Música Fala"

A relação música e linguagem vem sendo debatida e estudada há alguns anos. Até pouco tempo atrás ambas eram concebidas de forma independente. Essa dualidade entre esses dois domínios cognitivos está representada por conceitos sobre a lateralização da fala e da música no córtex cerebral. Pesquisas recentes associadas aos avanços tecnológicos que nos permitiram o acesso a imagens cerebrais juntamente com achados neurobiológicos têm possibilitado maior compreensão das funções cerebrais.

Apesar do que muitos pensam, as habilidades da fluência verbal e da musicalidade estão muito mais além do que baseadas em um simples treino (apesar de necessário para que ambas se desenvolvam). Um estudo, publicado no *Psychological Science* por Miriam Mosing e colaboradores do Instituto Karolinska (da Suécia), sugere que são necessários os genes certos, para se tornar um verdadeiro mestre da música. (MOSING et al., 2014). Tal dado vem reafirmar a nossa hipótese de que variantes (SNPs) de genes candidatos selecionados para esta pesquisa, têm associação com os dois domínios cognitivos, fluência verbal e musicalidade. Sendo assim, ao considerarmos que os polimorfismos dos genes candidatos, citados no objetivo geral deste estudo, estão associados a processos cognitivos e psicossociais, como a fluência verbal e a musicalidade, estamos aceitando a hipótese de que tanto a musicalidade como a fluência verbal são dois domínios cognitivos que estão sob

uma constante influência de diferentes estímulos, funcionando como um complexo sistema que serve de modelo para esclarecer como ocorrem as interações gene x ambiente. Buscamos aqui responder às questões que deram início a toda essa argumentação e abrir as portas da genética para o uso da música como um novo marcador da história da humanidade, que fornece informações complementares ao marcador cultural mais estabelecido da linguagem.

### 7.1.3 As associações dos SNPs nas variáveis dependentes deste estudo após a Intervenção do coral

A análise estatística apresentada a seguir, vem demarcar os achados deste estudo através das análises de regressão multivariada, as quais foram realizadas para corrigir a influência de outras variáveis e, também, buscar variáveis preditoras à associação dos genes candidatos, escolhidos para este estudo, com a fluência verbal e a musicalidade. Os dados apresentados a seguir são os resultados das reavaliações dos testes de percepção musical e de fluência verbal dos participantes deste estudo após a intervenção do coral.

#### 7.1.3.1 Regressões da percepção musical (musicalidade)

Da mesma forma que no estudo transversal, para a análise dos resultados do estudo longitudinal a primeira regressão foi realizada para definir o modelo adequado de regressão a ser utilizado, incluiu todas as variáveis independentes com potencial de influência sobre as variáveis dependentes. A segunda regressão, modelo final, foi realizada incluindo somente aquelas variáveis independentes cujo valor de  $p$  foi inferior a 0,30 na primeira regressão. Para cada SNP os modelos de interação alélica dominante, codominante e recessivo foram testados. A seguir, são mostrados os modelos de regressão que melhor se ajustaram aos dados.



## 7.1.3.1.1 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica

TABELA 17 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE "PERCEPÇÃO"~rs+SEXO – MODELO DOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	11.9055	4.5810	2.599	0.00935**
rs4680	-1.3066	1.5009	-0.871	0.38402
rs4936270	3.5475	1.6985	2.089	0.03674*
rs6980093	-0.4747	0.8325	-0.570	0.02418*
Sexo	-3.1434	1.4184	-2.216	0.02668*
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 *.01 *'1'

FONTE: A autora

No modelo dominante de interação alélica para a variável percepção (Tabela 17), foram significativos dois polimorfismos, o rs4936270 ( $p=0.03674$ ) e o rs6980093 ( $p=0.02418$ ), e a variável "Sexo" que apresentou  $p=0,02668$ . Para o polimorfismo rs4936270 (C>T), localizado em uma região de íntron do gene *DRD2* o genótipo de melhor performance foi o CC que apresentou a maior média (30,469) enquanto que os genótipos CT e TT tiveram uma média inferior (28,5). Para o polimorfismo rs6980093, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* o genótipo dominante GG foi o que apresentou a maior média (30,00) enquanto que os genótipos GA e AA apresentaram média inferior (30,18).

O gene *DRD2* é conhecido por influenciar as funções comportamentais e cognitivas. O receptor da dopamina *DRD2* foi estudado em conjunto com vários processos cognitivos, incluindo inteligência (GRANDY; ZHANG; CIVELLI, 1993; REUTER et al., 2006; SHAW, 2007) aprendendo com os erros (KLEIN et al., 2007) e criatividade em humanos (REUTER et al., 2006). Ukkola LT e colaboradores, realizaram um estudo para entender as bases neurobiológicas da música na evolução e comunicação humanas, analisaram polimorfismos do receptor 1A de arginina-vasopressina (*AVPR1A*), transportador de serotonina (*SLC6A4*), catecol-O-metiltransferase (*COMT*), receptor de dopamina D2 (*DRD2*) e tirosina hidroxilase 1 (*TPH1*), genes associados ao vínculo social e funções cognitivas em 19 famílias finlandesas ( $n = 343$  membros) com músicos profissionais e / ou amadores ativos. Nesse estudo, o *DRD2* TAQIA foi sugestivamente relacionado ao escore da percepção do tempo no teste Seashore para afinação (SP) e tempo (ST) que medem capacidades sensoriais simples, como a capacidade de detectar pequenas diferenças no tom ou na duração do tom, em um estudo de associação de genes candidatos com traços musicais. Tal fato concorda

com os resultados encontrados no presente estudo para o qual o polimorfismo rs4936270, presente na região de intron do gene *DRD2*, foi associado à variável “percepção auditiva” aqui analisados por meio de uma das metodologias (Karma Music test, KMT (KARMA, 2007) utilizadas pelos autores citados acima (UKKOLA et al., 2009).

O outro polimorfismo que se apresentou influenciando significativamente a variável “percepção auditiva” foi o rs6980093, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2*, os achados em nossas análises demonstraram que os indivíduos com os genótipos GG apresentaram maior média (30,00) no teste de percepção de auditiva após a intervenção do coral em relação a média dos indivíduos com os genótipos GA e AA (30,18).. Um estudo que examinou as associações entre esse mesmo polimorfismo (rs6980093) do gene *FOXP2* e respostas de potencial relacionado ao comportamento e a eventos (ERPs - Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência do complexo N1-P2) em relação a perturbações de pitch de -50 e -200 cents/ms durante a produção vocal em uma amostra de 133 adultos chineses (ZHANG et al., 2018b), retratou que as magnitudes das compensações vocais para perturbações de -200 cents/ms parecem ser influenciadas pelo genótipo, mostrando menores compensações vocais para o genótipo GG em relação ao genótipo AA e AG. No nível cortical, respostas P2 significativamente maiores a perturbações de -200 cents/ms foram associadas ao genótipo GG em comparação com os genótipos AA e AG devido ao aumento da atividade lateralizada esquerda na parte superior, giro frontal médio e inferior, giro pré-central, córtex cingulado anterior, giro temporal médio e ínsula.

A dependência diminuída do feedback auditivo resulta em uma dependência crescente do controle de feedforward e vice-versa (GOLFINOPOULOS; TOURVILLE; GUENTHER, 2010), ou seja, os efeitos diferenciais dos genótipos *FOXP2* em rs6980093 podem refletir suas influências na ponderação do feedback e no controle antecipado da produção da fala (ZHANG et al., 2018b). Partindo do princípio que as expressões feedback auditivo e percepção auditiva podem ser consideradas análogas, ao comparar-se os dados obtidos pelas análises realizadas em nosso estudo com os resultados expostos por Zang S. et al. (2018b), conclui-se que tais dados da literatura confirmam nossos resultados, uma vez que, na análise significativa da associação do rs6980093 para a variável da “percepção auditiva”

nossos dados, também, referem uma prevalência na média do genótipo GG em comparação aos genótipos AA e AG.

### 7.1.3.2 Regressão da variável "Articulação"

A variável "Tempo de Emissão das Vogais e dos fonemas /s/ e /z/" foi reavaliada após a intervenção do coral em todos os participantes do coral, a resposta ao teste é dada pelo tempo máximo que o indivíduo consegue manter para a emissão de cada vogal.

#### 7.1.3.2.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica

TABELA 18 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /a/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-6.4648	2.4334	-2.657	0.00789**
rs7784315	-14.1504	3956.1806	-0.004	0.056072
rs7799109	15.3853	3956.1807	0.004	0.02993*
rs4583306	0.5269	0.6839	0.770	0.13751
Sexo	2.0590	1.2199	1.688	0.09145
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '0.1 '1'

FONTE: A autora

Para a articulação, no modelo codominante de interação alélica, a variável que foi significativa para a associação foi o rs7799109, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* (p=0.02993). Nesse caso, o genótipo que apresentou a maior média foi o CC com uma média de 14,00s, enquanto que os genótipos CT e TT apresentaram uma média de 11,745s.

O gene *FOXP2* tem sido alvo para muitos pesquisadores nos estudos de distúrbios de linguagem e fala. Estudos de neuroimagem de populações clínicas apontam bases cerebrais parcialmente distintas para comprometimentos de fala e leitura. Entretanto, poucos estudos referem-se às questões típicas das redes linguísticas estabelecidas para o processamento natural desses dois domínios da linguagem. Em um estudo da Universidade Paris-Sud (PINEL et al., 2012), pesquisadores selecionaram SNPs dos genes *FOXP2* e *KIAA0319 / TTRAP / THEM2*, que já foram associados com alterações de fala e leitura, com o objetivo de estudar a correlação de polimorfismos desses genes com variabilidade interindividual na ativação cerebral

e assimetria funcional nos córtex frontal e temporal. As imagens de RMf revelaram as seguintes áreas de associação: no *FOXP2*, os SNPs rs6980093 e rs7799109 foram associados a variações de ativação no córtex frontal esquerdo. Tais associações do *FOXP2* foram encontradas próximas às anomalias corticais relatadas na família KE (LIÉGEOIS et al., 2003). Os perfis de ativação sugerem associações com áreas diferentes do córtex dos dois polimorfismos de *FOXP2*. O polimorfismo rs6980093 (durante a tarefa de leitura e durante uma tarefa independente de escuta de fala) foi associado a variações de ativações diferentes no giro frontal inferior esquerdo (IFG), próximo à área de Broca que está envolvida na percepção e produção da linguagem, enquanto o SNP rs7799109 (durante a leitura) foi associado à região pré-central, que fica em uma região primária do córtex motor, está envolvido na representação motora dos lábios e da laringe (BROWN et al., 2009), provavelmente está relacionado a processos de articulação.

Os mesmos polimorfismos do gene *FOXP2*, analisados por Pinel et al. (2012), foram analisados em nosso estudo para as variáveis. O resultado dessa análise refere o rs7799109 (C>T) significativo para a associação com a variável “emissão da vogal a”, que foi medida pelo protocolo do teste de Tempo Máximo da Fonação (TMP) e consta na avaliação fonética-fonológica realizada com todos os participantes do nosso estudo. Nesta análise, os indivíduos com o genótipo CC apresentaram a maior média.

A mesma prevalência do genótipo CC, do rs 7799109 do gene *FOXP2*, referida em um estudo realizado por pesquisadores canadenses (CRESPI; READ; HURD, 2017) que investigou a associação com medidas da fala interna, fluência da fala e força da mão em uma população saudável. Os dados foram coletados de 882 estudantes de graduação (585 do sexo feminino e 297 do sexo masculino, com idade média de 19 anos). O estudo foi realizado com o objetivo de investigar fenótipos cognitivos funcionais específicos que são mediados pela variação do gene *FOXP2*, especialmente em populações saudáveis cuja expressão de características não é confundida por compensação secundária ou por efeitos psicotrópicos de drogas. Esses fenótipos cognitivos são importantes porque fornecem conexões conceituais e causais a serem traçadas nos níveis genético, neurológico e psicológico, no contexto da evolução humana de traços relacionados à fala e à linguagem. A variação no SNP de *FOXP2* rs7799109 foi associado a pontuações para o ISP (fala interna) e a FLU (fluência da fala). A associação com a fluência da fala (FLU) foi mais forte

após a associação do genótipo CC, relativamente raro, com o genótipo CT. Os autores concluem que as conexões neuromusculares da fala interna com a fala aberta são interessantes no contexto do papel da *FOXP2* na mediação da articulação finamente controlada, como evidenciado pela articulação da fala e déficits na praxis oral devido a perdas de função (ALCOCK et al., 2000; VARGHA-KHADEM et al., 2005). Tais achados evidenciam ainda mais os resultados obtidos nas análises de nosso estudo, uma vez que o mesmo polimorfismo (rs7799109) foi significativo para análise a fala aberta na emissão da vogal A. Compartilhando assim, com as conclusões de Crespi et al. (2017) a respeito das conexões neuromusculares da fala interna com a fala aberta.

TABELA 19 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /u/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	-4.9881	1.9982	-2.496	0.0125*
rs1076560	1.3624	0.6999	1.947	0,0441
rs10877968	-15.7909	2399.5449	-0.007	0,0495
rs3803107	17.3781	2399.5450	0.007	0.9942
Sexo	0.6133	0.9675	0.634	0.5262
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '.0.1 '1'

FONTE: A autora

A Variável da "Emissão da Vogal U" encontra-se distribuída na tabela do modelo codominante (Tabela 19), nesse caso, foram significativos dois polimorfismos: o rs1076560 do gene *DRD2* (C>A) demonstrou um valor de p=0,0441 e o efeito dos indivíduos de genótipo CC foi maior para a emissão da vogal U quando comparado aos demais genótipos, contabilizando uma média total de 14,26s, enquanto que para o genótipo CA a média foi de 12,30s e para o genótipo AA a média foi de 9,00s. Salienta-se que o genótipo AA apontou um desvio padrão equivalente a 0, pois apenas um dos participantes da amostra se enquadrou nesse grupo. O rs subsequente rs10877968 do gene *AVPR1A*, também, demonstrou um valor significativo sendo p=0,0495. Nessa situação, os indivíduos com genótipo heterzigoto CT executaram a tarefa da emissão da vogal U de forma mais eficaz, gerando um tempo médio equivalente a 13,79s, em relação aos outros dois genótipos CC (12,30s) e TT (9,00s).

Dessa forma, em nosso estudo polimorfismos dos dois genes, *AVPR1A* e *DRD2*, demonstraram evidências para a associação com aspectos fonológicos da linguagem. Os desvios fonológicos são as alterações no desenvolvimento da linguagem que mais afetam crianças em idade 3 e 6 anos.

Com base na hipótese de que genes neuronais podem influenciar endofenótipos comuns a distúrbios da comunicação, pesquisadores da Case Western Reserve University, em Cleveland (STEIN et al., 2014) focaram seus estudos em genes relacionados ao funcionamento do cérebro e do sistema nervoso central. Selecionaram para seu estudo o receptor da dopamina D2 ( *DRD2* ), receptor da arginina-vassopressina 1a ( *AVPR1A* ) e nos resultados de sua pesquisa encontraram associação de SNPs dos dois genes com a memória fonológica, vocabulário e decodificação de leitura. Os SNPs que demonstraram associação com os endofenótipos acima foram: o rs1182266 e o rs11174810 do gene *AVPR1A*, o rs4938013, o rs2734948 e o rs10891549 do gene *DRD2*. Em nosso estudo foi encontrada associação significativa entre os resultados do teste de emissão da vogal U e dois polimorfismos selecionados, tanto do gene *AVPR1A* como do gene *DRD2*. Apesar dos SNPs desses dois genes selecionados para o estudo da Universidade de Cleveland não serem os mesmos que encontraram associação em nosso estudo, tais dados corroboram os resultados obtidos nas nossas análises, considerando que os SNPs podem estar em desequilíbrio de ligação.

TABELA 20 - MODELO FINAL - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DO FONEMA /s/~rs+SEXO – MODELO CODOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	12.3935	4.9940	2.482	0.0131*
rs3021529	19.0692	6522.6392	0.003	0.0223
rs4646316	-1.3059	1.1445	-1.141	0.0364*
Sexo	-2.4679	1.2700	-1.943	0.0520
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '0.1 '1'

FONTE: A autora

Já o modelo codominante trouxe apenas um SNP relevante para o estudo na emissão do fonema /s/, o rs4646316 do gene *COMT* (C>T). Nesse caso, o genótipo que mais influenciou positivamente essa variante foi o CC, com um tempo médio de 13,586. Como relatado anteriormente, evidências recentes mostraram que a integração motor-auditiva para a produção da fala é influenciada por funções cognitivas, o que sugere que o controle motor da fala é provavelmente modulado por mecanismos presentes na região pré-frontal do córtex.

Zang et al. (2018a) em um estudo com 131 jovens chineses, genotipados para o rs4680 do gene *COMT* e submetidos ao teste de vogal sustentada enquanto ouviam a própria voz que era inesperadamente reduzida em 50 ou 200 cents/ms,

investigaram a associação entre o polimorfismo VAL158MET desse gene e os erros de feedback vocal do processamento auditivo-motor. Os resultados comportamentais não mostraram efeitos do *COMT* ValMet nas compensações vocais para perturbações de afinação. No entanto, indivíduos com o alelo Met produziram respostas do P2 significativamente maiores a perturbações de -200 centavos do que indivíduos com o genótipo Val / Val. Para os autores, esses achados sugerem a existência de uma relação entre o polimorfismo *COMT* Val158Met e o auto-monitoramento de erros de feedback de fala, e fornecem insights sobre nosso entendimento das modulações descendentes do controle motor da fala mediado por regiões pré-frontais (ZANG et al., 2018a). Ao contrário de Zang Siyun et. al., em nosso estudo encontramos resultados significativos nas análises realizadas com o polimorfismo rs4646316 do gene *COMT* na associação com a emissão do fonema /s/, sendo que os indivíduos com o genótipo CC foram aqueles que apresentaram maior média. Os testes para a emissão dos fonemas /s/ e /z/, em nosso estudo, foram realizados em ambiente silencioso, livre de ruídos e perturbações auditivas. Ao se comparar os dados obtidos nas análises de ambos os estudos percebe-se que como no estudo com os jovens chineses, a análise dos resultados obtidos com a nossa população amostral coincide com a ideia da existência de associações de polimorfismos do gene *COMT*, com prevalência para genótipos em homozigose, da ativação no córtex frontal esquerdo para a produção da fala.

#### 7.1.4.2.2 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica

TABELA 21 - MODELO FINAL: - REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL. VARIÁVEL DEPENDENTE EMISSÃO DA VOGAL /e/~rs+SEXO – MODELO DOMINANTE

	ESTIMATIVAS DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA AJUSTADO			
	Estimado	Erro Padrão	Valor z	Pr(> z )
(Intercepto)	12.3935	4.9940	2.482	0.0131*
rs1076560	-0.8016	1.0522	-0.762	0.4462
rs10877968	0.6423	7244.5807	0.000	0,0312
rs10877969	16.4762	3152.6389	0.005	0.9958
rs140701	0.2552	1.8402	0.139	0.8897
rs3021529	19.0692	6522.6392	0.003	0.0395
rs3803107	-37.8146	9224.4045	-0.004	0.9967
rs4583306	-3.3824	2.3407	-1.445	0.0479
rs4646316	-1.3059	1.1445	-1.141	0.2539
Sexo	-2.4679	1.2700	-1.943	0.0520
---				
Signif. códigos:	0 ****	0.001 ***	0.01 **	0.05 '.0.1 '1'

FONTE: A autora

De acordo com o modelo dominante de interação alélica para a emissão da vogal E, três SNPs foram significativos: o rs10877968 ( $p=0,0312$ ) e o rs3021529 ( $p=0,0395$ ), ambos do gene *AVPR1A*, e o rs4583306 ( $p=0,0479$ ) do gene *SCL6A4*. Para o primeiro, a combinação entre os genótipos CT e o genótipo TT executaram a tarefa proposta de forma mais efetiva, com uma média de emissão da vogal E de 11,667s, enquanto o genótipo CC apresentou média 11,33s. Para o rs3021529 do gene *AVPR1A* também a associação do genótipo GA e do genótipo AA, tiveram melhor desempenho, totalizando na média de 12,55s. Em contrapartida o genótipo GG isolado apresentou uma média de 11,378s. Para o SNP rs4583306 do gene *SCL6A4*, abordado previamente, também teve melhor aproveitamento ao combinar o genótipo GA e o genótipo AA, gerando um tempo médio de emissão da letra E de 11,951s, enquanto que o genótipo isolado GG apresentou uma média de 9,86s.

Pesquisadores da University Tuku, Finland; realizaram um estudo com uma 657 gêmeos finlandeses, para investigar a associação de variáveis dos genes *OXTR* e *AVPR1A* já que a ocitocina e a arginina vasopressina estão relacionadas a diferentes aspectos de respostas ao estresse. Como o estresse é considerado um fator de risco para sintomas vocais, foram investigados no estudo o gene do receptor da ocitocina ( *OXTR* ) e o gene do receptor da arginina vasopressina 1A ( *AVPR1A* ), polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e sintomas vocais. Assim como no nosso estudo, dois polimorfismos do gene *AVPR1A* foram relevantes (rs1587097, rs1042615) no estudo que abordou associações de polimorfismos desse gene com os sintomas vocais, dos dois SNPs apenas um rs1587097 permaneceu significativo após a correção para testes múltiplos ( $p = 0,003$ ). Em nosso estudo, o rs10877968 e o rs3021529 do gene *AVPR1A* mostraram-se significativos para a associação com a variável “emissão da vogal E”, os dados da literatura citados acima corroboram os nossos resultados que confirmam a existência de associações de variantes do gene *AVPR1A* com sintomas vocais, tanto no aspecto articulatório como no aspecto da sonorização das vogais.

Fatores ambientais têm uma ação direta na qualidade vocal dos indivíduos. O estresse, a alteração climática, o tamanho do ambiente e o número de pessoas para quem um indivíduo vai falar exigem por parte desse indivíduo muitas adaptações vocais, que muitas vezes acontecem involuntariamente. Em nosso estudo, o teste do tempo máximo de fonação (TMF) para as vogais foi aplicado nos participantes antes e depois da prática do coral. As análises dos resultados obtidos no TMF (Tabela 21) revelaram que a “emissão da vogal E” foi a variável que apresentou o maior número



de SNPs significativos. A zona de articulação vocálica relacionada com a região da boca onde as vogais são articuladas. A vogal E, por exemplo é classificada como anterior, é articulada com a língua elevada em direção ao palato duro, próximo aos dentes. Dessa forma, exige menos esforço dos órgãos fonoarticulatórios para sua produção, ou seja, questões anátomo-funcionais podem justificar os maiores índices apontados nos resultados do TMF em relação a essa variável. No entanto, as questões genéticas que regulam as modulações em relação aos sons da fala ainda não foram desvendadas. Um estudo sobre o envolvimento do gene transportador de serotonina na codificação precisa da fala subcortical (SELINGER et al., 2016) postulou que a região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5-HTTLPR), um polimorfismo funcional comum localizado na região promotora do gene do transportador de serotonina (SLC6A4), está implicada na codificação da fala na via auditiva subcortical humana. Em uma amostra de 58 participantes os pesquisadores registraram biomarcadores na via auditiva subcortical e potenciais evocados corticais para a sílaba / ba /, que foi apresentada > 2000 vezes. Participantes com baixa expressão de transportador de serotonina apresentaram maiores relações sinal-ruído, além de uma maior representação da intensidade do tom da parte periódica da sílaba do que participantes com expressão média a alta.

Em nosso estudo um polimorfismo do gene *SLC6A4*, o rs4583306 ( $p=0,0479$ ) foi significativo para a variável “emissão da vogal E”, e o genótipo que apresentou maior eficiência foi o genótipo CT em combinação com o genótipo TT. Esse presente estudo revelou que indivíduos com menor expressão do transportador de serotonina, em comparação com indivíduos com média e alta expressão, apresentaram maiores relações sinal-ruído na frequência após resposta à vogal da sílaba (/ ba /). Tais dados da literatura, podem explicar a associação encontrada entre o gene *SLC6A4* e a variável “emissão da vogal E”. Investigar a expressão do transportador de serotonina entre os indivíduos participantes da atividade do coral em nossa amostra simbolizaria uma prova real na justificativa das associações encontradas em nossas análises.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Interdisciplinaridade é um fator de grande importância para o desenvolvimento da Ciência. Esta pesquisa vem unir conhecimentos de diferentes áreas da Ciência para investigar possíveis associações de polimorfismos dos genes candidatos nas habilidades musicais e na fluência verbal (Quadro 3).

Inserida no âmbito da Genética moderna, esta pesquisa configura-se como produto da interdisciplinaridade entre as áreas das ciências humanas e das ciências biológicas. Acompanha os pressupostos da Genética e apresenta uma intervenção baseada na Linguística e na Musicologia. Portanto, buscou-se nesta pesquisa a existência de associações de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) de genes candidatos sobre os domínios cognitivos da linguagem e da musicalidade, a fluência verbal e a percepção musical, antes e depois de uma intervenção da prática do coral.

Cabe ressaltar que a seleção dos genes candidatos deste estudo seguiu os seguintes critérios de inclusão: genes que de alguma forma já estavam associados com a cognição, se não com as variáveis objetos de nossa investigação, com outro fator que os fizessem relevantes para o nosso estudo e genes que já estivessem descritos em pesquisas recentes relacionadas de alguma forma com o tema.

Porém, mesmo sendo respeitados tais critérios de exclusão, ao final de nossas análises dos estudos longitudinal e transversal, não foram encontradas associações com as variáveis selecionadas do gene *DRD4* e apenas uma associação com o gene *ITGB3*, do polimorfismo rs15908, para a variável dependente "Animal" do estudo transversal e esse mesmo SNP apresentou interceptos significativos para o modelo recessivo da regressão, em relação a variável do "Tempo de Emissão do Fonema /s/", no estudo longitudinal. Tal ressalva se justifica, uma vez que, os índices de significância dos interceptos não foram considerados em nossos resultados.

Toda a amostra está em equilíbrio de Hardy-Weinberg, isto é, todos os SNPs foram submetidos ao cálculo por contagem direta, na sequência as distribuições genotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy-Weimberg. Na comparação das frequências da população da nossa amostra com as populações CEU e EUR, os SNPs rs7799109 do gene *FOXP2*, o rs2020936 do gene *SLC6A*, os rs4936270 e o rs1076560 do gene *DRD2* apresentaram diferença significativa de frequências em relação às populações de CEU e EUR.

QUADRO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS SNPS E AS ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS COM AS VARIÁVEIS DEPENDENTES DA PERCEPÇÃO MUSICAL E DA FLUÊNCIA VERBAL EM RESPOSTA À INTERVENÇÃO DO CORAL

	SNP	VALOR DE P PARA EQUILÍBRIO HW	MODELO DE INTERAÇÃO ALÉLICA	VARIÁVEL ASSOCIADA DE PERCEPÇÃO MUSICAL	VARIÁVEL ASSOCIADA DE FLUÊNCIA VERBAL
Antes da Intervenção do Coral	rs4936270	0,03214	Modelo Codominante	"Percepção"	
	rs737864	0,0498	Modelo Codominante	"Percepção Rítmica"	
	rs737864	0,0498	Modelo Codominante	"Percepção Melódica"	
	rs4680	0,033842	Modelo Codominante	"Percepção Melódica"	
	rs10877969	0,0296	Modelo Dominante	"Percepção Rítmica"	
	rs10877969	0,0341	Modelo Recessivo		"Imposição Vocal"
	rs140701	0,04948	Modelo Codominante		"Animal"
	rs15908	0,03873	Modelo Codominante		"Animal"
	rs4583306	0,0273	Modelo Codominante		"Animal"
	rs737864	0,00149	Modelo Codominante		"Animal"
	rs3758653	0,00427	Modelo Dominante		"Articulação"
	rs4680	0,0422	Modelo Dominante		"Articulação"
	rs4936270	0,03674	Modelo Dominante		"Percepção"
rs6980093	0,02418	Modelo Dominante		"Percepção"	
rs10877968	0,045953	Modelo Codominante		"Emissão da Vogal /a/"	
rs1076560	0,0441	Modelo Codominante		"Emissão da Vogal /u/"	
rs10877968	0,0495	Modelo Codominante		"Emissão da Vogal /u/"	
rs4646316	0,0364	Modelo Codominante		"Emissão do Fonema /s/"	
rs7799109	0,02993	Modelo Dominante		"Emissão da Vogal /a/"	
rs10877968	0,0312	Modelo Dominante		"Emissão da Vogal /e/"	
rs3021529	0,0395	Modelo Dominante		"Emissão da Vogal /e/"	
rs4583306	0,0479	Modelo Dominante		"Emissão da Vogal /e/"	
Resposta à Intervenção do Coral					

FONTE: A autora

Na análise comparando as frequências acima e abaixo da mediana das percepções, somente o rs1076560 (gene *DRD2*, C>A) se mostrou significativo na percepção melódica, com o alelo A tendo melhor performance. Porém tal resultado não prosseguiu nas análises de regressão, as quais corrigem para a influência de outras variáveis.

Os resultados da análise da Percepção Musical (Musicalidade), no estudo transversal, foram divididos em três grupos: percepção, percepção melódica e percepção rítmica. Na percepção musical os homens, indivíduos mais jovens e com experiência musical anterior tiveram melhor pontuação no teste. O genótipo TT do polimorfismo rs7799109, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* (T>C), foi o genótipo que teve melhor desempenho no teste como um todo (sem as subdivisões melódico e rítmico). O genótipo GG do rs4680 do gene *COMT* (G>A) teve melhor desempenho na parte melódica do teste, e o alelo C do rs10877969 do gene *AVPR1A* (T>C) teve melhor percepção rítmica.

Finalmente, uma associação foi detectada para a variável dependente "Percepção Rítmica", o rs 737864 do gene *COMT* (T>C), sendo o genótipo de maior influência o homocigoto dominante TT. A variável independente "Sexo" exibiu significância para essa variável.

Quanto a fluência verbal, a imitação e qualidade vocal no estudo transversal não tiveram influência de polimorfismos genéticos e uma influenciou a outra, o alelo A do polimorfismo rs4680 do gene *COMT* (G>A) foi associado a melhor articulação.

Para a variável "percepção" após a intervenção do coral, o genótipo GG do polimorfismo rs6980093, também localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* (G>A), e o genótipo CC do polimorfismo rs4936270 do gene *DRD2* (C>T) apresentaram melhores desempenhos.

Nas regressões do estudo longitudinal da variável "Imitação Vocal", apenas o rs10877969 do modelo recessivo de interação alélica foi significativo. Tal fato justifica-se pela necessidade que existe de um equilíbrio de diversas estruturas: anatômicas, fisiológicas, motoras entre outras que não dependem exclusivamente de comandos neurológicos, podendo estar alteradas por outras questões orgânicas e comprometer assim a qualidade vocal.

A articulação foi uma variável que apresentou índices mais significativos após a prática do coral, principalmente para a variável "emissão das vogais e dos fonemas /s/ e /z/". A vogal U foi a que demonstrou melhores resultados apresentando valores

significativos para o rs 1076560 do gene *DRD2* (C>A) o genótipo que mais teve influência foi o homozigoto dominante CC e para o rs10877968 do gene *AVPR1A* (T>C) o genótipo que mais influenciou foi o heterozigoto CT

Ainda sobre a variável dependente "Articulação", o tempo de emissão do fonema /s/ apresentou resultados significativos: como por exemplo, o rs 4646316 do gene *COMT* (C>G) e o genótipo que mais influenciou positivamente essa variável foi o homozigoto dominante CC

Portanto, foi observado influência de polimorfismos da maioria dos genes que foram selecionados para esta pesquisa. Para a variável percepção, foi observada significativa diferença no tempo de emissão do fonema /s/, após a intervenção do coral. O resultado obtido na reavaliação dos participantes do coral teve uma variação significativa, entre os valores registrados na reavaliação dos participantes do coral diferiram até 22% a mais no tempo de emissão do /s/. Não podemos deixar de lembrar que em todos os casos além da influência genotípica, fatores ambientais também influenciaram.

## 9 CONCLUSÃO

Em resposta ao objetivo geral deste estudo, destaca-se que foram observados e testados os seguintes polimorfismos dos seguintes genes *FOXP2* – rs 7784315, rs 7799109, rs 6980093; *AVPR1A* – rs 3803107, rs 10877968, rs 10877969, rs3021529; *SLC6A4* - rs 140701, rs 4583306, rs 2020936; *COMT*– rs 737864, rs 4646316, rs 4680; *ITGB3* – rs15908, rs 4642, rs12600603; *DRD2*– rs 4936270, rs 1079597, rs 1076560; e *DRD4*, rs 3758653, rs 11246234. Foram encontradas associações com as variáveis da maioria dos genes, exceto com o gene *DRD4*.

Após a intervenção do coral, os modelos de interação alélica que apareceram respostas significativas foram os seguintes:

Modelo Dominante para variável "percepção", para o polimorfismo rs4936270 (C>T), localizado localizado em uma região de íntron do gene *DRD2* o genótipo de melhor performance foi o CC e para o polimorfismo rs6980093, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* o genótipo com melhor desempenho foi o homozigoto dominante GG. Nas regressões da variável "Articulação", as variáveis "Emissão das Vogais e dos fonemas /s/ e /z/" foram reavaliadas após a intervenção do coral em todos os participantes do coral. No Modelo Codominante para a variável "Emissão da vogal /a/", a variável que foi significativa para a associação foi o rs7799109, localizado em uma região de íntron do gene *FOXP2* e o genótipo que apresentou a maior média foi o CC. No Modelo Dominante para a variável tempo de "emissão da vogal /e/", três SNPs foram significativos: o rs10877968 e o rs3021529, ambos do gene *AVPR1A*, e o rs4583306 do gene *SCL6A4*. Para o primeiro, a combinação entre os genótipos CT e o genótipo TT executaram a tarefa proposta de forma mais efetiva, para o rs3021529, a associação do genótipo GA e do genótipo AA, tiveram melhor desempenho e o SNP rs4583306 também teve melhor aproveitamento ao combinar o genótipo GA e o genótipo AA. No Modelo Codominante para a variável tempo de "emissão da vogal /u/", foram significativos dois polimorfismos: o rs1076560 do gene *DRD2* (C>A) e o efeito dos indivíduos de genótipo CC foi maior para a emissão dessa vogal e o rs10877968 do gene *AVPR1A*, também, demonstrou um valor significativo sendo que os indivíduos com genótipo heterozigoto CT executaram a tarefa da emissão da vogal /u/ de forma mais eficaz. No Modelo Codominante para a variável tempo de "emissão para o fonema /s/", o rs4646316 do gene *COMT* (C>T) foi significativo e o genótipo que mais influenciou positivamente essa variante foi o CC.

Esta pesquisa pretende ampliar as redes de conhecimentos já existentes nessa área e abrir caminhos para novas descobertas, assim como para futuros estudos.

## REFERÊNCIAS

- A IMPORTÂNCIA do estudo da percepção musical. **Blog Fritz Dobbert**, 23 maio 2017. Disponível em: <<http://blog.fritzdobbert.com.br/tecnicas/percepcao-musical/>>. Acesso em: 21 set. 2019.
- ABRAMO, A. C. Axillary approach for gynecomastia liposuction. **Aesthetic Plastic Surgery**, v.18, n.3, p.265-268, 1994.
- ALCOCK, K. J.; PASSINGHAM, R. E.; WATKINS, K. E.; VARGHA-KHADEM, F. Dispraxia oral na fala herdada e comprometimento da linguagem e disfasia adquirida. **Cérebro e Linguagem**, v.75, n.1, p.17-33, 2000.
- ALEMAN, A.; SWART, M.; VAN RIJN, S. Brain imaging, genetics and emotion. **Biological Psychology**, v.79, n.1, p.58-69, 2008.
- ALVES, E. L. O.; COELHO, C. S.; RIBEIRO, V. V.; LEITE, A. P. D.; SANTOS, R. S. Tempos máximos fonatórios e a sua relação com o sexo, idade e hábitos de vida em idosos saudáveis. **Distúrbios da Comunicação**, v.27, n.3, p.534-543, 2015.
- ATKINSON, E. G.; AUDESSE, A. J.; PALACIOS, J. A.; BOBO, D. M.; WEBB, A. E.; RAMACHANDRAN, S.; HENN, B. M. No Evidence for Recent Selection at *FOXP2* among Diverse Human Populations. **Cell**, v.174, n.6, p.1424-1435, 2018.
- BARRY, J. G.; YASIN, I.; BISHOP, D. V. Heritable risk factors associated with language impairments. **Genes, Brain, and Behavior**, v.6, n.1, p.66-76, 2007.
- BEHLAU, M. **O livro do especialista**. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.
- BLUM, K.; CHEN, T. J.; CHEN, A. L.; MADIGAN, M.; DOWNS, B. W.; WAITE, R. L.; BRAVERMAN, E. R.; KERNER, M.; BOWIRRAT, A.; GIORDANO, J.; HENSHAW, H.; GOLD, M. S. Do dopaminergic gene polymorphisms affect mesolimbic reward activation of music listening response? Therapeutic impact on Reward Deficiency Syndrome (RDS). **Medical Hypotheses**, v.74, n.3, p.513-520, 2010.
- BONDY, B.; BUETTNER, A.; ZILL, P. Genetics of suicide. **Molecular Psychiatry**, v.11, n.4, p.336-351, 2006.
- BORDALO, A. A. Estudo transversal e/ou longitudinal. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v.20, n.4, p.5, dez. 2006.
- BROOKS, P. J.; KEMPE, V. **Language development**. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2012.
- BROWN, S.; LAIRD, A. R.; PFORDRESHER, P. Q.; THELEN, S. M.; TURKELTAUB, P.; LIOTTI, M. A somatotopia da fala: fonação e articulação no córtex motor humano. **Brain and Cognition**, v.70, p.31-41, 2009.
- BRUCKI, S. M. D.; MALHEIROS, S. M. F.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLUCCI, P. H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.55, n.1, p.56-61, 1997.

CAMPBELL, P.; REEP, R. L.; STOLL, M. L.; OPHIR, A. G.; PHELPS, S. M. Conservation and diversity of *FOXP2* expression in muroid rodents: functional implications. **Journal of Comparative Neurology**, v.512, n.1, p.84-100, 2009.

CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR E ENGENHARIA GENÉTICA. **Sequenom**. Disponível em: <<https://www.cbmeg.unicamp.br/node/65>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

CHENG, J.; LI, F.; SUN, X.; LIU, S.; CHEN, L.; TIAN, F.; ZHAO, Z.; HU, H.; LI, X. Low-dose alcohol ameliorated homocysteine-induced anxiety-related behavior via attenuating oxidative stress in mice. **Neuroscience Letters**, p.134568, 2019.

CHEUY, D. **FOXP2**: Forkhead Box P2. Davidson College, 2003. Disponível em: <<http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/2003/cheuy/FOXP2.html>>. Acesso em: 18 mar. 2012.

CHRISTMANN, M. K.; SCHERER, T. M.; CIELO, C. A.; HOFFMANN, C. F. Tempo máximo de fonacao de futuros profissionais da voz. **Revista CEFAC**, 2012.

CIELO, C. A.; CASARIN, M. T. Sons fricativos surdos. **Revista CEFAC**, v.10, n.3, p.352-358, 2008.

CIELO, C. A.; FINGER, L. S.; ROMAN-NIEHUES, G.; DEUSCHLE, V. P.; SIQUEIRA, M. A. Disfonia organofuncional e queixas de distúrbios alérgicos e/ou digestivos. **Revista CEFAC**, v.11, n.3, p.431-439, 2009.

CIELO, C. A.; GONÇALVES, B. F. da T.; LIMA, J. P. de M.; CHRISTMANN, M. K. Tempo máximo de fonação /a/, tempo máximo de fonação previsto e tipo respiratório de mulheres adultas sem afecções laringeas. **Revista CEFAC**, São Paulo, v.17, n.2, p.358-363, 2015

COMO melhorar sua fluência verbal. **Melhor com Saúde**, 31 mar. 2018. Disponível em: <<https://melhorcomsaude.com.br/como-melhorar-a-fluencia-verbal/>>. Acesso em: 28 ago. 2019.

COOPER, M. I. The enzymic oxidation of tryptophan to 5-hydroxytryptophan in the biosynthesis of serotonin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.132, p.265-268, 1961.

COSENZA, R. M.; FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. A evolução das ideias sobre a relação entre cérebro, comportamento e cognição. In: Fuentes, D.; Malloy-Diniz, L.; Camargo, C. P.; COSENZA, R. M. **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2008. p.15-19.

CRESPI, B.; READ, S.; HURD, P. Segregating polymorphisms of *FOXP2* are associated with measures of inner speech, speech fluency and strength of handedness in a healthy population. **Brain and Language**, v.173, p.33-40, 2017.

DEARY, I. J.; PENKE, L.; JOHNSON, W. The neuroscience of human intelligence differences. **Nature Reviews Neuroscience**, v.11, n.3, p.201-211, 2010.

DERIZIOTIS, P.; FISHER, S. E. Speech and Language: Translating the Genome. **Trends in Genetics**, v.33, n.9, p.642-656, 2017.



DICKEL, D. E.; VEENSTRA-VANDERWEELE, J.; BIVENS, N. C.; WU, X.; FISCHER, D. J.; VAN ETTEN-LEE, M.; HIMLE, J. A.; LEVENTHAL, B. L.; COOK JR., E. H.; HANNA, G. L. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. **Biological Psychiatry**, v.61, n.3, p.322-329, 2007.

ENARD, W.; GEHRE, S.; HAMMERSCHMIDT, K.; HÖLTER, S. M.; BLASS, T. et al. A humanized version of *FOXP2* affects cortico-basal ganglia circuits in mice. **Cell**, v.137, n.5, p.961-971, 2009.

ENARD, W.; PRZEWORSKI, M.; FISHER, S. E.; LAI, C. S.; WIEBE, V.; KITANO, T.; MONACO, A. P.; PÄÄBO, S. Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. **Nature**, v.418, n.6900, p.869-872, 2002.

ESTUDOS transversais e longitudinais. **Instituto Defesa**, 20 maio 2017. Disponível em: <<https://www.defesa.org/estudos-transversais-e-longitudinais/>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

FERREIRA, L. P.; SANTOS, J. G.; LIMA, M. F. B. Sintoma vocal e sua provável causa: levantamento de dados em uma população. **Revista CEFAC**, v.11, n.1, p.110-118, 2009.

FISHER, S. E. Human Genetics: The Evolving Story of *FOXP2*. **Current Biology**, v.29, n.2, p.R39-R70, 2019.

FORACCHI, M. M.; MARTINS, J. S. (Orgs.). **Sociologia e sociedade: leituras de introdução à sociologia**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1977.

FORTES, F. S. G.; IMAMURA, R.; TSUJI, D. H.; SENNES, L. U. Perfil dos profissionais da voz com queixas vocais atendidos em um centro terciário de saúde. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.73, n.1, p.27-31, 2007.

GAYOTTO, L. H. Dinâmicas de movimento da voz. **Distúrbios da Comunicação**, São Paulo, v.17, n.3, p.401-410, 2005.

GIEGLING, I.; HARTMANN, A. M.; MÖLLER, H. J.; RUJESCU, D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. **Journal of Affective Disorders**, v.96, n.1-2, p.75-81, 2006.

GOLFINOPOULOS, E.; TOURVILLE, J. A.; GUENTHER, F. H. The integration of large-scale neural network modeling and functional brain imaging in speech motor control. **Neuroimage**, v.52, n.3, p.862-874, 2010.

GRANDY, D. K.; ZHANG, Y.; CIVELLI, O. Detecção por PCR do TaqA RFLP no local DRD2. **Human Molecular Genetics**, v.2, n.12, p.2197, 1993.

GUARESI, R. **Nomeação e fluência verbal em portadores de esclerose múltipla**. 175 f. Tese (Doutorado em Letras) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

HAERTEL, D. **Projetos de vida de jovens universitários**: um estudo sobre engajamento social e projeto de vida. 187 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Educação, USP, São Paulo 2018.

HARRISON, P. A.; NARAYAN, G. Differences in behavior, psychological factors, and environmental factors associated with participation in school sports and other activities in adolescence. **Journal of School Health**, v.73, n.3, p.113-120, 2003.

HUANG, C. W.; WANG, S. J.; WU, S. J.; YANG, C. C.; HUANG, M. W.; LIN, C. H.; CHENG, I. H. Potential blood biomarker for disease severity in the Taiwanese population with Alzheimer's disease. **American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias**, v.28, n.1, p.75-83, 2013.

JÄRVELÄ, I. Genomics studies on musical aptitude, music perception, and practice. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 2018.

JOMBART, T. adegenet: a R package for the multivariate analysis of genetic markers. **Bioinformatics**, v.24, n.11, p.1403-1405, 2008.

JÜRGENS, U. The neural control of vocalization in mammals: a review. **Journal of Voice**, v.23, n.1, p.1-10, 2009.

KANDURI, C.; KUUSI, T.; AHVENAINEN, M.; PHILIPS, A. K.; LÄHDESMÄKI, H.; JÄRVELÄ, I. The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians. **Scientific Reports**, v.5, p.9506, 2015.

KARMA, K. Musical aptitude definition and measure validation: Ecological validity can endanger the construct validity of musical aptitude tests. **Psychomusicology: A Journal of Research in Music Cognition**, v.19, n.2, p.79-90, 2007.

KLEIN, T. A.; NEUMANN, T.; REUTER, J.; HENNIG, M.; VON CRAMON, J. Y.; ULLSPERGER, D. Genetically determined differences in learning from errors. **Science**, v.318, n.5856, p.1642-1625, 2007.

KLEIN, T. A.; NEUMANN, J.; REUTER, M.; HENNIG, J.; VON CRAMON DY, et al. Diferenças geneticamente determinadas em aprender com os erros. **Ciência**, v.318, n.5856, p.1642-1645, 2007.

KURT, S.; FISHER, S. E.; EHRET, G. *FOXP2* mutations impair auditory-motor association learning. **PLoS One**, v.7, n.3, p.e33130, 2012.

LABCLINICS. **Single nucleotide polymorphism detection with the Massarray System from Agena**. Disponível em: <<https://www.labclinics.com/en/snp-genotyping-agena/>>. Acesso em: 29 set. 2019.

LAI, C. S. L.; GERRELLI, D.; MONACO, A. P.; FISHER, S. E.; COPP, A. J. *FOXP2* expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. **Brain**, v.126, p.2455-2462, 2003.

LAI, C. S.; FISHER, S. E.; HURST, J. A.; VARGHA-KHADEM, F.; MONACO, A. P. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. **Nature**, v.413, n.6855, p.519-523, 2001.

- LAN, J.; SONG, M.; PAN, C.; ZHUANG, G.; WANG, Y.; MA, W.; CHU, Q.; LAI, Q.; XU, F.; LI, Y.; LIU, L.; WANG, W. Association between dopaminergic genes (*SLC6A3* and *DRD2*) and stuttering among Han Chinese. **Journal of Human Genetics**, v.54, n.8, p.457-460, 2009.
- LANDI, N.; FROST, S. J.; MENCL, W. E.; PRESTON, J. L.; JACOBSEN, L. K.; LEE, M.; YRIGOLLEN, C.; PUGH, K. R.; GRIGORENKO, E. L. The *COMT* Val/Met polymorphism is associated with reading-related skills and consistent patterns of functional neural activation. **Developmental Science**, v.16, n.1, p.13-23, 2013.
- LEVITIN, D. J. What does it mean to be musical? **Neuron**, v.73, n.4, p.633-637, 2012.
- LIÉGEOIS, F.; BALDEWEG, T.; CONNELLY, A.; GADIAN, D. G.; MISHKIN, M.; VARGHA-KHADEM, F. Language fMRI abnormalities associated with *FOXP2* gene mutation. **Nature Neuroscience**, v.6, n.11, p.1230-1237, 2003.
- MALHOTRA, A. K.; KESTLER, L. J.; MAZZANTI, C.; BATES, J. A.; GOLDBERG, T.; GOLDMAN, D. A functional polymorphism in the *COMT* gene and performance on a test of prefrontal cognition. **American Journal of Psychiatry**, v.159, p.652-654, 2002.
- MARIATH, L. M.; SILVA, A. M.; KOWALSKI, T. W.; GATTINO, G. S.; ARAUJO, G. A.; FIGUEIREDO, F. G.; TAGLIANI-RIBEIRO, A.; ROMAN, T.; VIANNA, F. S. L.; SCHULER-FACCINI, L.; SCHUCH, J. B. Music genetics research: Association with musicality of a polymorphism in the *AVPR1A* gene. **Genetics and Molecular Biology**, v.40, n.2, p.421-429, 2017.
- MASATAKA, N. Music, evolution and language. **Developmental Science**, v.10, n.1, p.35-39, 2007.
- MEYER, E.; CARSS, K. J.; RANKIN, J.; NICHOLS, J. M.; GROZEVA, D.; JOSEPH, A. P. et al. Mutations in the histone methyltransferase gene *KMT2B* cause complex early-onset dystonia. **Nature Genetics**, v.49, n.2, p.223-237, 2017.
- MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Research Reviews**, v.31, n.2-3, p.236-250, 2000.
- MITHEN, S. J. **Thoughtful Foragers: A Study of Prehistoric Decision Making**. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
- MORLEY, A. P.; NARAYANAN, M.; MINES, R.; MOLOKHIA, A.; BAXTER, S.; CRAIG, G.; LEWIS, C. M.; CRAIG, I. *AVPR1A* and *SLC6A4* polymorphisms in choral singers and non-musicians: a gene association study. **PLoS One**, v.7, n.2, p.e31763, 2012.
- MORRIS, J. C.; HEYMAN, A.; MOHS, R. C.; HUGHES, J. P.; VAN BELLE, G.; FILLENBAUM, G.; MELLITS, E. D.; CLARK, C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, v.39, n.9, p.1159-1165, 1989.
- MOSING, M. A.; MADISON, G.; PEDERSEN, N. L.; KUJA-HALKOLA, R.; ULLÉN, F. Practice does not make perfect: no causal effect of music practice on music ability. **Psychological Science**, v.25, n.9, p.1795-1803, 2014.

MULHERES permanecem como maioria na pós-graduação brasileira. Disponível em: <<https://www.capes.gov.br/sala-de-imprensa/noticias/8787-mulheres-permanecem-como-maioria-na-pos-graduacao-brasileira>>. Acesso em: 13 set. 2019.

MUSICAL aptitude relates to reading ability. **ScienceDaily**, 17 out. 2011.

NAIR, P. S.; KUUSI, T.; AHVENAINEN, M.; PHILIPS, A. K.; JÄRVELÄ, I. Music-performance regulates microRNAs in professional musicians. **PeerJ**, p.7:e6660, 2019.

PÄÄBO, S. The human condition-a molecular approach. **Cell**, v.157, n.1, p.216-226, 2014.

PARK, K.; BEHLAU, M. Perda da voz em professores e não professores. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v.14, n.4, p.463-469, 2009.

PERETZ, I. Music, language and modularity framed in action. **Psychologica Belgica**, v.49, n.2-3, p.157-175, 2009.

PERRONE-CAPANO, C.; VOLPICELLI, F.; DI PORZIO, U. Biological bases of human musicality. **Reviews in the Neurosciences**, v.28, n.3, p.235-245, 2017.

PINEL, P.; FAUCHEREAU, F.; MORENO, A.; BARBOT, A.; LATHROP, M.; ZELENKA, D.; LE BIHAN, D.; POLINE, J. B.; BOURGERON, T.; DEHAENE, S. As variantes genéticas dos locus FOXP2 e KIAA0319 / TTRAP / THEM2 estão associadas à ativação cerebral alterada em regiões distintas relacionadas à linguagem. **Journal of Neuroscience**, v.32, n.3, p.817-825, 2012.

PORTAL DA EDUCAÇÃO. **Dinâmica respiratória**. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/fonoaudiologia/dinamica-respiratoria/16290>>. Acesso em: 28 ago. 2019.

REIMERS-KIPPING, S.; HEVERS, W.; PÄÄBO, S.; ENARD, W. Humanized *FOXP2* specifically affects cortico-basal ganglia circuits. **Neuroscience**, v.175, p.75-84, 2011.

REUTER, M.; ROTH, S.; HOLVE, K.; HENNIG, J. Identification of first candidate genes for creativity: a pilot study. **Brain Research**, v.1069, n.1, p.190-197, 2006.

REUTER, M.; HENNIG, J. Pleiotropic effect of the TPH A779C polymorphism on nicotine dependence and personality. **American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v.134B, n.1, p.20-24, 2005.

ROGGERONE, V.; VACHER, J.; TARLAO, C.; GUASTAVINO, C. Auditory motion perception emerges from successive sound localizations integrated over time. **Scientific Reports**, v.9, n.1, p.16437, 2019.

RONDINA, M. T.; WEYRICH, A. S.; ZIMMERMAN, G. A. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. **Circulation Research**, v.112, n.11, p.1506-1519, 2013.

RUIZ-LINARES, A.; ADHIKARI, K.; ACUÑA-ALONZO, V.; QUINTO-SANCHEZ, M.; JARAMILLO, C.; ARIAS, W. et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. **PLoS Genetics**, v.10, n.9, p.:e1004572, 2014.

SACKS, O. **Alucinações musicais**: relatos sobre a música e o cérebro. São Paulo: Schwarcz, 2007.

SANTOS, K. P.; OLIVEIRA SANTANA, A. P. Teste de fluência verbal: uma revisão histórico-crítica do conceito de fluência. **Distúrbios da Comunicação**, v.27, n.4, 2015. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/23334>>. Acesso em: 28 set. 2019.

SCARPA, E. M. Aquisição da linguagem. In: MUSSALIN, F.; BENTES, A. C (Org.). **Introdução à linguística**: domínios e fronteiras. São Paulo: Cortez; 2001. v.2. p.203-232.

SCHELLENBERG, E. G. Music training and speech perception: a gene-environment interaction. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1337, p.170-177, 2015.

SELINGER, L.; ZARNOWIEC, K.; VIA, M.; CLEMENTE, I. C.; ESCERA, C. Envolvimento do gene transportador de serotonina na codificação precisa da fala subcortical. **Journal of Neuroscience**, v.36, n.42, p.10782-10790, 2016.

SHAW, P. Intelligence e o cérebro humano em desenvolvimento. **Bioessays**, v.29, n.10, p.962-973, 2007.

SHAW, P.; ECKSTRAND, K.; SHARP, W.; BLUMENTHAL, J.; LERCH, J. P.; GREENSTEIN, D.; CLASEN, L.; EVANS, A.; GIEDD, J.; RAPOPORT, J. L. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.104, n.49, p.19649-19654, 2007.

SILVA-FILHO, J. H. da; PASIAN, S. R.; HUMBERTO, J. S. M. Teste Wisconsin de classificação de cartas: uma revisão sistemática de 1952 a 2009. **Psico-USF**, Itatiba, v.16, n.1, p.107-116, 2011.

SIMBERG, S.; SANTTILA, P.; SOVERI, A.; VARJONEN, M.; SALA, E.; SANDNABBA, N. K. Exploring genetic and environmental effects in dysphonia: a twin study. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, v.52, n.1, p.153-163, 2009.

SOARES, E. B.; BORBA, D. T.; BARBOSA, T. K. M.; MONTENEGRO, A. C. A. Hábitos vocais em dois grupos de idosos. **Revista CEFAC**, v.9, n.2, p.221-227, 2007.

SOARES, E. B.; BRITO, C. M. C. P. Perfil vocal do guia de turismo. **Revista CEFAC**, v.8, n.4, p.501-508, 2006.

SOUZA, D. P. D.; SILVA, A. P. B. V.; JARRUS, M. E.; PINHO, S. M. R. Avaliação fonoaudiológica vocal em cantores infanto-juvenis. **Revista CEFAC**, v.8, n.2, p.216-222, 2006.

STEIN, C. M.; TRUITT, B.; DENG, F.; CIESLA, A. A.; RAGHAVENDRA, R.; QUI, F.; JOSEPH, P.; RAGHAVENDRA, R.; FONDRAN, J.; IGO, R. P.; TAG, J.; FREEBAIRN, L.; TAYLOR, H. G.; LEWIS, B. A.; IYENGAR, S. K. Associação entre AVPR1A, DRD2 e ASPM e endofenótipos de distúrbios da comunicação. **Psychiatric Genetics**, v.24, n.5, p.191-200, 2014.

SULLIVAN, P. F.; DE GEUS, E. J.; WILLEMSSEN, G.; JAMES, M. R.; SMIT, J. H.; ZANDBELT, T et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. **Molecular Psychiatry**, v.14, n.4, p.359-375, 2009.

SWAMINATHAN, S.; SCHELLENBERG, E. G. Musical competence and phoneme perception in a foreign language. **Psychonomic Bulletin & Review**, v.24, n.6, p.1929-1934, 2017.

TAKASHI, O.; HIROSHI, M.; TAKASHI, A.; MAKOTO, A.; MAKIKO, H.; MASAMI, N.; ASAKO, K.; ETSUKO, I. Functional anatomy musical perception in musicians. **Cerebral Cortex**, v.11, n.8, p.754-760, 2001.

TAVARES, J. G.; SILVA, E. H. A. A. Considerações teóricas sobre a relação entre respiração oral e disfonia. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, São Paulo, v.13, n.4, p.405-410, 2008.

UKKOLA, L. T.; ONKAMO, P.; RAIJAS, P.; KARMA, K.; JÄRVELÄ, I. Musical aptitude is associated with AVPR1A-haplotypes. **PLoS One**, v.4, n.5, p.e5534, 2009.

UKKOLA-VUOTI, L. **Search for genetic variants underlying musical aptitude and related traits**. Dissertação (Mestrado) – Department of Medical Genetics, Haartman Institute, University of Helsinki, Finland, Helsinki, 2013.

UKKOLA-VUOTI, L.; OIKKONEN, J.; ONKAMO, P.; KARMA, K.; RAIJAS, P.; JÄRVELÄ, I. Association of the arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) haplotypes with listening to music. **Journal of Human Genetics**, v.56, n.4, p.324-329, 2011.

ULLÉN, F.; HAMBRICK, D. Z.; MOSING, M. A. Rethinking expertise: A multifactorial gene-environment interaction model of expert performance. **Psychological Bulletin**, v.142, n.4, p.427-446, 2016.

UNSCHULD, P. G.; ISING, M.; ERHARDT, A.; LUCAE, S.; KLOIBER, S.; KOHLI, M.; SALYAKINA, D.; WELT, T.; KERN, N.; LIEB, R.; UHR, M.; BINDER, E. B.; MÜLLER-MYHSOK, B.; HOLSBOER, F.; KECK, M. E. Polymorphisms in the serotonin receptor gene HTR2A are associated with quantitative traits in panic disorder. **American Journal of Medical Genetics**. Part B, Neuropsychiatric Genetics, v.144B, n.4, p.424-429, 2007.

VARGHA-KHADEM, F.; GADIAN, D. G.; COPP, A.; MISHKIN, M. FOXP2 e a neuroanatomia da fala e da linguagem. **Nature Reviews Neuroscience**, v.6, n.2, p.131-138, 2005.

- VITALI, M.; RIPAMONTI, C. I.; ROILA, F.; PROTO, C.; SIGNORELLI, D.; IMBIMBO, M.; CORRAO, G.; BRISSA, A.; ROSARIA, G.; DE BRAUD, F.; GARASSINO, M. C.; LO RUSSO, G. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.118, n.7-14, 2017.
- WANG, T.; TAMAKOSHI, T.; UEZATO, T.; SHU, F.; KANZAKI-KATO, N.; FU, Y.; KOSEKI, H.; YOSHIDA, N.; SUGIYAMA, T.; MIURA, N. Forkhead transcription factor *FOXF2* (LUN)-deficient mice exhibit abnormal development of secondary palate. **Developmental Biology**, v.259, n.1, p.83-94, 2003.
- YANG, H.; WANG, H.; SHIVALILA, C. S.; CHENG, A. W.; SHI, L.; JAENISCH, R. One-step generation of mice carrying reporter and conditional alleles by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. **Cell**, v.154, n.6, p.1370-1379, 2013.
- YANG, J.; WANG, S.; TONG, X.; RAYNER, K. Semantic and plausibility effects on preview benefit during eye fixations in Chinese reading. *Read Writ*, v.25, n.5, p.1031-1052, 2012.
- ZHANG, Y. X.; BARRY, J. G.; MOORE, D. R.; AMITAY, S. A New Test of Attention in Listening (TAIL) Predicts Auditory Performance. **PLoS One**, v.7, n.12, p.e53502, 2012.
- ZHANG, S.; WANG, W.; ZHANG, B.; LIU, P.; LIU, H. Effects of COMT polymorphism on the cortical processing of vocal pitch regulation. **Neuroreport**, v.29, n.18, p.1530-1536, 2018.
- ZHANG, S.; ZHAO, J.; GUO, Z.; JONES, J. A.; LIU, P.; LIU, H. The Association Between Genetic Variation in *FOXP2* and Sensorimotor Control of Speech Production. **Frontiers in Neuroscience**, v.12, p.666, 2018.

## APÊNDICES



## APÊNDICE 1 - TERMO DE COMPROMISSO

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nós, Lupe Furtado Alle, professora do Departamento de Genética, Ricardo Lehtonen R. de Souza, professor do Departamento de Genética, Angelica Beate Winter Boldt professora do Departamento de Genética e Betina Sguario Moreschi Antonio, aluna da pós-graduação, – da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você, voluntário jovem saudável a participar de um estudo intitulado “Investigação da Influência de Polimorfismos em Genes Candidatos na Fluência Verbal e na Percepção Musical – Projeto Canta Sabiá”, com o qual pretendemos investigar o papel de polimorfismos genéticos de genes candidatos na fluência verbal e na musicalidade.

a) O objetivo desta pesquisa é investigar o papel dos SNPs (single-nucleotide polymorphism) na variação dos testes de Fluência Verbal e de percepção musical (Karma/1998), na resposta a uma atividade de coral com duração de 6 meses, avaliar as respostas do grupo, primeiramente de maneira geral em relação a todos os genes candidatos e posteriormente agrupados de acordo com a função de cada gene e avaliar a influência de cada SNP nas variáveis resultantes dos testes de Fluência Verbal e Percepção Musical(Karma/1998).

b) Caso você participe da pesquisa, será necessário responder um questionário e participar de coleta de sangue. Nenhum deslocamento durante a pesquisa será necessário.

c) Para tanto você deverá comparecer no Laboratório de Polimorfismos (os genes são constituídos basicamente de DNA, que é uma molécula enorme, composta de sequências complexas de nucleotídeos. Variações nessas sequências que ocorrem na população de forma estável, sendo encontradas com frequência de 1% ou superior, são denominados polimorfismos genéticos) e Ligação, no Departamento de Genética, Centro Politécnico, UFPR, Caixa Postal 19071, CEP: 81531-980, Curitiba (PR), de segunda a sexta-feira no horário de 09:00 às 18:00 para o preenchimento do questionário e as coletas de sangue solicitadas, o que levará aproximadamente 15 minutos. Caso seja selecionado deverá participar da atividade de coral uma vez por semana durante uma hora no período de seis meses, horários e datas a serem definidos posteriormente com os selecionados.

d) É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado a coleta de sangue como dor, hematoma ou outro desconforto no local da coleta.

e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser desmaios ou infecções no local de punção, risco baixo. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos como realizar a coleta sem estar em jejum para evitar desmaios, ou avisar o pessoal responsável no caso de medo ou ansiedade no momento da coleta. Para evitar infecções, manter o curativo colocado após a coleta por no mínimo 4 horas, evitando após a retirada do mesmo arranhar ou tocar o ferimento com as mãos sujas.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [            ]  
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [            ]  
 Orientador [            ]

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde UFPR  
 | CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | térreo | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060240  
 | cometica.saude@ufpr.br - telefone (041) 3360-7259

- f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são relacionar o papel de polimorfismos genéticos de genes candidatos na fluência verbal e na percepção musical. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.
- g) Os pesquisadores Lupe Furtado Alle, Ricardo Lehtonen R. de Souza, Angelica Beate Winter Boldt e Betina Squario Moreschi Antonio responsáveis por este estudo poderão ser localizados no Laboratório de Polimorfismos e Ligação, no Departamento de Genética, Centro Politécnico, UFPR, Caixa Postal 19071, CEP: 81531-980, Curitiba (PR) e Tel. (041) 33611554, e-mail: [lupealle@gmail.com](mailto:lupealle@gmail.com), [ricardo.lehtonen@gmail.com](mailto:ricardo.lehtonen@gmail.com), [angelicaboldt@gmail.com](mailto:angelicaboldt@gmail.com), [bemoreschi@gmail.com](mailto:bemoreschi@gmail.com), no horário 09:00 às 18:00 para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
- h) A sua participação neste estudo é voluntária e você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.
- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas apenas pelos pesquisadores e a aluna de pós-graduação citados no item e. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.
- j) O material obtido – amostras biológicas e questionários – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado ao término do estudo, dentro de 3 anos.
- k) As despesas necessárias para a realização da pesquisa – exames e material de coleta não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.
- l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código
- m) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [            ]  
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [            ]  
Orientador [            ]

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde UFPR  
| CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | térreo | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060240  
| [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br) - telefone (041) 3360-7259

Eu, \_\_\_\_\_ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

\_\_\_\_\_  
[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

## APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO

### IDENTIFICAÇÃO

Nome completo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: / / \_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Filiação: \_\_\_\_\_

Escolaridade dos pais: \_\_\_\_\_

Curso: \_\_\_\_\_

Período: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

### ASPECTOS VOCAIS

1. Usa a voz profissionalmente?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2. Alguém na família tem ou teve problemas com a voz?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3. Fica rouco com frequência?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Existe algo que dispara a rouquidão?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Existe alguma situação de comunicação que a voz piora?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6. Exerce alguma atividade, além da profissional, que exige o uso da voz?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Você gosta da sua voz?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. Sente dores na garganta?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

9. Sente cansaço ao falar?

---

---

10. As pessoas entendem o que você fala?

---

---

11. Fica exposto ao ar condicionado?

---

---

12. Você consome / faz uso de cigarro ou bebida alcóolica?

---

---

13. Toma algum medicamento regularmente?

---

---

14. Tem azia ou refluxo, se sim, com que frequência?

---

---

15. Já fez algum exame da região da garganta?

---

---

16. Já foi consultado por um otorrinolaringologista?

---

---

17. Já fez terapia fonoaudiológica? Por quanto tempo?

---

---

18. Tem alguma queixa auditiva?

---

---

19. Já fez alguma cirurgia?

---

---

**ASPECTOS MUSICAIS**

1. Fale um pouco sobre a música na sua família; seus avós, seus pais eram músicos? O que tocavam? Ou cantavam

---

---

2. Quais as suas lembranças musicais mais antigas?

---

---

3. Quando você começou a tocar e a estudar música?

---

---

4. Houve alguém decisivo na sua formação musical? Quem? Por quê?

---

---

5. Quais instrumentos musicais você domina?

---

---

6. Tem alguma preferência de instrumento musical (madeira, metais, cordas e percussão)?

---

---

7. Que tipo de música (estilo) você prefere?

---

---

8. Quantas horas você ouve de música por dia e em quais momentos?

---

---

9. Como participante de um coral, cite 5 músicas (e seus autores/intérpretes) que você gosta de cantar:

---

---

---

---

---

### APÊNDICE 3 - TABELAS ACIMA E ABAIXO DA MEDIANA

TABELA A.3.1 - COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO DA MEDIANA PERCEPÇÃO (29)

GENE	SNP	MEDIANA PERCEPÇÃO	ALELOS	FREQ. ALELICA	VALOR DE P	
<i>FOXP2</i>	rs7784315	ACIMA	C	0,12	0,8822	
			T	0,88		
		ABAIXO	C	0,13		
			T	0,87		
	rs7799109	ACIMA	C	0,12		0,3746
			T	0,88		
	ABAIXO	C	0,15			
		T	0,85			
<i>AVPR1A</i>	rs3021529	ACIMA	A	0,12	0,6027	
			G	0,88		
		ABAIXO	A	0,10		
			G	0,90		
	rs10877969	ACIMA	C	0,16		0,8710
			T	0,84		
	ABAIXO	C	0,15			
		T	0,85			
<i>SLC6A4</i>	rs140701	ACIMA	C	0,58	0,2663	
			T	0,42		
		ABAIXO	C	0,52		
			T	0,48		
	rs4583306	ACIMA	A	0,59		0,4685
			G	0,41		
	ABAIXO	A	0,55			
		G	0,45			
<i>ITGB3</i>	rs15908	ACIMA	A	0,60	0,2578	
			C	0,40		
		ABAIXO	A	0,55		
			C	0,45		
	rs4642	ACIMA	A	0,73		0,3019
			G	0,27		
	ABAIXO	A	0,68			
		G	0,32			
<i>COMT</i>	rs4680	ACIMA	A	0,45	0,9315	
				G		0,55
		ABAIXO	A	0,45		
				G		0,55
<i>DRD2</i>	rs1076560	ACIMA	A	0,20	0,6700	
				C		0,80
		ABAIXO	A	0,18		
				C		0,82
<i>DRD4</i>	rs3758653	ACIMA	C	0,21	0,9725	
				T		0,79
		ABAIXO	C	0,22		
				T		0,78

TABELA A.3.2 - COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO MEDIANA MELÓDICO (6)

GENE	SNP	MEDIANA PERCEPÇÃO	ALELOS	FREQ. ALELICA	VALOR DE P
<i>FOXP2</i>	rs7784315	ACIMA	C	0,12	0,8919
			T	0,88	
		ABAIXO	C	0,13	
			T	0,87	
	rs7799109	ACIMA	C	0,12	0,4558
			T	0,88	
ABAIXO		C	0,15		
		T	0,85		
<i>AVPR1A</i>	rs3021529	ACIMA	A	0,11	0,8220
			G	0,89	
		ABAIXO	A	0,12	
			G	0,88	
	rs10877969	ACIMA	C	0,16	0,9242
			T	0,84	
ABAIXO		C	0,16		
		T	0,84		
<i>SLC6A4</i>	rs140701	ACIMA	C	0,55	0,9870
			T	0,45	
		ABAIXO	C	0,54	
			T	0,46	
	rs4583306	ACIMA	A	0,58	0,6807
			G	0,42	
ABAIXO		A	0,56		
		G	0,44		
<i>ITGB3</i>	rs15908	ACIMA	A	0,60	0,3418
			C	0,40	
		ABAIXO	A	0,55	
			C	0,45	
	rs4642	ACIMA	A	0,72	0,5451
			G	0,28	
ABAIXO		A	0,69		
		G	0,31		
<i>COMT</i>	rs4680	ACIMA	A	0,43	0,4015
			G	0,57	
		ABAIXO	A	0,47	
			G	0,53	
<i>DRD2</i>	rs1076560	ACIMA	A	0,22	0,0495
			C	0,78	
		ABAIXO	A	0,15	
			C	0,85	
<i>DRD4</i>	rs3758653	ACIMA	C	0,22	0,9725



TABELA A.3.3 - COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO MEDIANA RÍTMICO (9)

GENE	SNP	MEDIANA PERCEPÇÃO	ALELOS	FREQ. ALELICA	VALOR DE P
<i>FOXP2</i>	rs7784315	ACIMA	C	0,11	0,5744
			T	0,89	
		ABAIXO	C	0,14	
			T	0,86	
	rs7799109	ACIMA	C	0,12	0,2300
			T	0,88	
ABAIXO		C	0,16		
		T	0,84		
<i>AVPR1A</i>	rs3021529	ACIMA	A	0,11	0,9722
			G	0,89	
		ABAIXO	A	0,11	
			G	0,89	
	rs10877969	ACIMA	C	0,17	0,5185
			T	0,83	
ABAIXO		C	0,14		
		T	0,86		
<i>SLC6A4</i>	rs140701	ACIMA	C	0,56	0,3906
			T	0,44	
		ABAIXO	C	0,52	
			T	0,48	
	rs4583306	ACIMA	A	0,58	0,8198
			G	0,42	
ABAIXO		A	0,56		
		G	0,44		
<i>ITGB3</i>	rs15908	ACIMA	A	0,58	0,8289
			C	0,42	
		ABAIXO	A	0,57	
			C	0,43	
	rs4642	ACIMA	A	0,71	0,7527
			G	0,29	
ABAIXO		A	0,69		
		G	0,31		
<i>COMT</i>	rs4680	ACIMA	A	0,44	0,8750
			G	0,56	
		ABAIXO	A	0,45	
			G	0,55	
<i>DRD2</i>	rs1076560	ACIMA	A	0,18	0,6217
			C	0,82	
		ABAIXO	A	0,20	
			C	0,80	
<i>DRD4</i>	rs3758653	ACIMA	C	0,23	0,5615
			T	0,77	
		ABAIXO	C	0,20	
			T	0,80	