

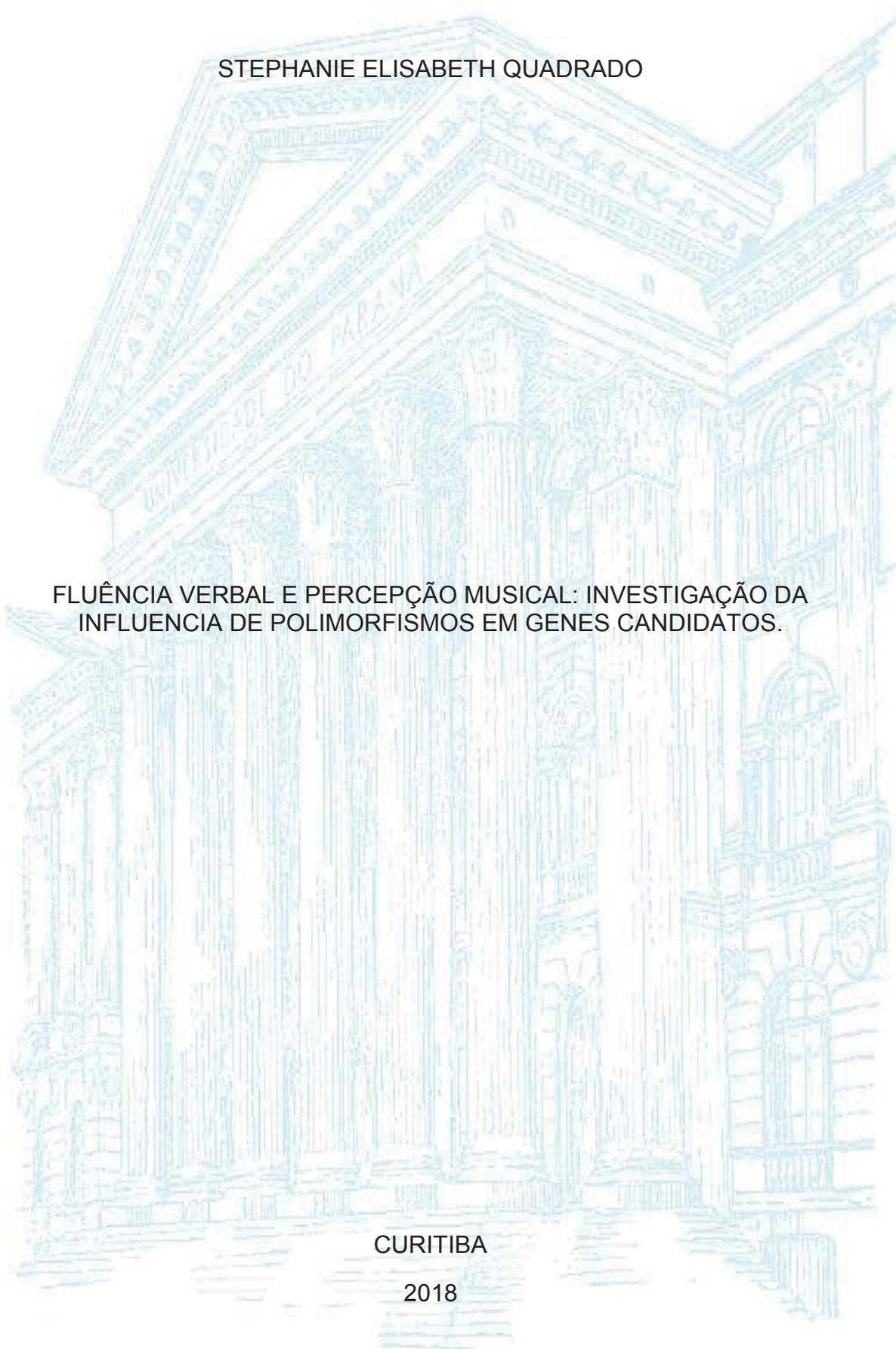
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

STEPHANIE ELISABETH QUADRADO

FLUÊNCIA VERBAL E PERCEPÇÃO MUSICAL: INVESTIGAÇÃO DA  
INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES CANDIDATOS.

CURITIBA

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

STEPHANIE ELISABETH QUADRADO

FLUÊNCIA VERBAL E PERCEPÇÃO MUSICAL: INVESTIGAÇÃO DA INFLUENCIA  
DE POLIMORFISMOS EM GENES CANDIDATOS.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Genética, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Lupe Furtado Alle

Coorientador(a): Prof. Dr. Ricardo Lehtonen  
Rodrigues de Souza

CURITIBA

2018

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.  
Biblioteca de Ciências Biológicas.  
(Telma Terezinha Stresser de Assis –CRB/9-944)

Quadrado, Stephanie Elisabeth

Fluência verbal e percepção musical: investigação da influencia de polimorfismos em genes candidatos./ Stephanie Elisabeth Quadrado. – Curitiba, 2018.

88 p.: il. ; 30cm.

Orientadora: Lupe Furtado Alle

Co-orientador: Ricardo Lehtonen Rodrigues de Souza

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Polimorfismo (Genetica). 2. Percepção musical. I. Título. II. Alle, Lupe Furtado. III. Souza, Ricardo Lehtonen Rodrigues. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

CDD (20. ed.) 575.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO GENÉTICA

## 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 dissertação de Mestrado de **STEPHANIE ELISABETH QUADRADO** intitulada: **FLUÊNCIA VERBAL E PERCEPÇÃO MUSICAL: INVESTIGAÇÃO DA INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES CANDIDATOS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre 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, 29 de Junho de 2018.



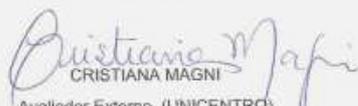
LUPE FURTADO ALLE

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



NINA AMÁLIA BRÂNCIA PAGNAN

Avaliador Externo (UFPR)



CRISTIANA MAGNI

Avaliador Externo (UNICENTRO)

## RESUMO

Uma das características mais fascinantes dos seres humanos é a capacidade de pensar criticamente, esse processo também é conhecido como Processo Cognitivo. Entre as estruturas do Processo Cognitivo estão as estruturas de representação simbólica, que incluem música e linguagem. A música e a linguagem são inatas para os seres humanos e compartilham muitas propriedades, por exemplo, ambos os domínios são universais, envolvem percepção e produção de som e memorização. Tendo isso em mente, um modelo de processamento em comum para esses traços pode ser proposto. No entanto, há poucos estudos sobre esse assunto, e os mecanismos moleculares envolvendo cognições de música e linguagem ainda não foram esclarecidos. O presente trabalho analisou a influência de polimorfismos (tagSNPs) em genes candidatos (*FOXP2*, *AVPR1A*, *ITGB3*, *SLC6A4*, *COMT*, *DRD2* e *DRD4*) para a base genética da fluência verbal e da percepção musical. Participaram da pesquisa 230 estudantes universitários (157 mulheres e 73 homens), com idades entre 18 e 35 anos, fluentes em português e moradores de Curitiba e região metropolitana. Esses indivíduos responderam a um questionário e foram testados para a fluência verbal, usando testes fonológicos e para a percepção da música por metodologia de KARMA (2007). Amostras de sangue periférico foram coletadas e o DNA das células sanguíneas extraído por *salting out*. Essas amostras de DNA foram genotipadas para os tagSNPs com a tecnologia *SEQUENOM*. Como resultado, tiveram melhor performance no teste de percepção musical: homens, indivíduos de 18- 22 anos, com experiência musical previa, genótipo TT para o rs 7799109 (gene *FOXP2*), genótipo GG para o rs4680 (gene *COMT*) para a percepção melódica e alelo C do rs10877969 (gene *AVPR1A*) para a percepção rítmica. Na fluência verbal houve melhor articulação para portadores do alelo C do rs3758653 (gene *DRD4*) e do alelo A do rs4680 (gene *COMT*). Constatou-se a influência de fatores genéticos, ambientais e biológicos sobre a percepção musical e fluência verbal, ressaltando a complexidade presente em tais processos. Considerando a influência de polimorfismos genéticos sobre ambas as cognições aqui estudadas, os resultados do presente estudo reforçam a proposta de uma via comum no processamento da musicalidade e da linguagem.

**Palavras-chave:** Fluência verbal, Percepção musical, tagSNPs.

## ABSTRACT

One of the most fascinating characteristics of human beings is the ability to think critically, this process is also known as the Cognitive Process. Among the structures of the Cognitive Process are structures of symbolic representation, which include music and language. Music and language are innate to humans and share many properties, for example, both domains are universal, involve perception and sound production and memorization. Keeping that in mind, a common processing model for these traits can be proposed. However, there are few studies on this subject, and the molecular mechanisms involving music and language cognitions have not been clarified yet. The present work analyzed the influence of polymorphisms (tagSNPs) on candidate genes (FOXP2, AVPR1A, ITGB3, SLC6A4, COMT, DRD2 and DRD4) for the genetic basis of verbal fluency and musical perception. For that purpose, 230 university students participated (157 women and 73 men), ranging in ages from 18 to 35 years old, fluent in Portuguese and residents of Curitiba and its metropolitan region. These individuals answered a survey and were tested for verbal fluency using phonological tests and for the music perception by KARMA methodology (2007). Peripheral blood samples were collected and the DNA of the blood cells extracted by salting out technique. These DNA samples were genotyped for tagSNPs with SEQUENOM technology. As a result, better performance in the musical perception test was found for those who were: men, ranging in ages from 18 to 22 years old, with previous musical experience, TT genotype for rs 7799109 (gene FOXP2), GG genotype for rs4680 (COMT gene) for melodic perception and who carried the C allele of rs10877969 (AVPR1A gene) for rhythmic perception. In the verbal fluency, there was better articulation for those who carried the C allele for rs3758653 (DRD4 gene) and who carried the A allele for rs4680 (COMT gene). It was verified the influence of genetic, environmental and biological factors on the musical perception and verbal fluency, highlighting the complexity present in such processes. Considering the influence of genetic polymorphisms on both cognitions studied here, the results of the present study support the proposal of a common pathway in the processing of musicality and language.

**Keywords:** Verbal fluency, music perception, tagSNPs.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- REGIÕES NO CÉREBRO ATIVADAS PELA MUSICA .....	12
FIGURA 2- REGIÕES NO CÉREBRO ATIVADAS PELA LINGUAGEM .....	15
FIGURA 3- HEREDOGRAMA FAMILIA KE.....	19
FIGURA 4- VIAS DA DOPAMINA E DA SEROTONINA E AS FUNÇÕES RELACIONADAS A ESTES NEUROTRANSMISSORES .....	21
FIGURA 5- FLUXO DE TRABALHO DO SEQUENOM .....	28
FIGURA 6- MECANISMO MOLECULAR DO SEQUENCIAMENTO POR SEQUENOM .....	29
FIGURA 7- <i>BOX PLOT</i> DA IDADE EM FUNÇÃO DO SEXO .....	31
FIGURA 8- FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DE ÁREA DE ESTUDO DOS VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA .....	32
FIGURA 9- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DO GRAU DE ESCOLARIDADE DO PAI (AZUL) E DA MÃE (LARANJA) .....	32
FIGURA 10- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DA EXPERIÊNCIA MUSICAL.....	33
FIGURA 11- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DOS RESULTADOS DE PERCEPÇÃO MUSICAL.....	34
FIGURA 12- GRÁFICO DE QUALIDADE DA VOZ .....	35
FIGURA 13- GRÁFICO DE ARTICULAÇÃO VOCAL E SUAS FREQUÊNCIAS .....	36
FIGURA 14- GRÁFICO DE FREQUÊNCIA DAS CLASSES DE IMPOSTAÇÃO VOCAL .....	37
FIGURA 15- GRÁFICO BOX PLOT DO TEMPO DE EMISSÃO DO /A/; /E/; /I/; /O/; /U/; /S/; /Σ/ .....	38

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - INFORMAÇÕES SOBRE OS GENES CANDIDATOS DO PRESENTE ESTUDO .....	18
TABELA 2 - ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUÍDAS NESTE ESTUDO .....	33
TABELA 3 – ANÁLISE DESCRITIVA DA MUSICALIDADE .....	34
TABELA 4- CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE VOCAL .....	36
TABELA 5- CLASSIFICAÇÃO ARTICULAÇÃO VOCAL .....	36
TABELA 6- ANÁLISE DESCRITIVA DA CAPACIDADE PNEUMOFONOARTICULATÓRIA .....	37
TABELA 7- FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DOS SNPS DO PRESENTE ESTUDO .....	39
TABELA 8 – COMPARAÇÃO ENTRE AS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DA AMOSTRA DO PRESENTE ESTUDO COM AMOSTRAS CEU E EUR .....	41
TABELA 9- COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO DA MEDIANA PERCEPÇÃO (29) .....	43
TABELA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO MEDIANA MELÓDICO (6) .....	44
TABELA 11 - COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO MEDIANA RÍTMICO (9) .....	45
TABELA 12 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO MUSICAL .....	47
TABELA 13 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL) .....	47
TABELA 14 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO MELÓDICA .....	50
TABELA 15 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO .....	50
TABELA 16 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO RÍTMICA .....	54

TABELA 17 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL) .....	54
TABELA 18 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE IMPOSTAÇÃO VOCAL .....	57
TABELA 19 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL) .....	57
TABELA 20 – DSITRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DA IMPOSTAÇÃO E DA QUALIDADE VOCAL. ....	58
TABELA 21 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE QUALIDADE VOCAL .....	59
TABELA 22 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL) .....	60
TABELA 23 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE ARTICULAÇÃO VOCAL .....	61
TABELA 24 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL) .....	61

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
2.1 Música .....	12
2.2 Linguagem .....	14
2.3 Evolução .....	16
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.1. Objetivo geral .....	24
3.2. Objetivos Específicos .....	24
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>25</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
5.1 Amostra .....	26
5.1.1 Testes de fluência verbal e percepção musical .....	26
5.1.2 Extração de DNA e Genotipagens .....	28
5.2 Análise estatística .....	29
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
6.1 Caracterização da amostra .....	30
6.2 Percepção musical .....	34
6.3 Fluência Verbal .....	35
6.4 Genotipagens .....	38
6.6 Regressões .....	46
6.6.1 Regressões percepção musical .....	47
6.6.1.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica .....	47
6.6.1.2 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica .....	53
6.6.2 Regressões fluência verbal .....	57
6.6.2.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica .....	57
6.6.2.2 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica .....	59
6.7 Considerações finais .....	63
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>65</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>67</b>
<b>APENDICES</b> .....	<b>74</b>
<b>APENDICE 1 – Termo de consentimento</b> .....	<b>75</b>
<b>APENDICE 2 - Questionário</b> .....	<b>78</b>
<b>APENDICE 3</b> .....	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

É fascinante a capacidade do ser humano de pensar e sempre estar procurando por respostas aos seus questionamentos. Essa característica única do homem é denominada de processo cognitivo, definido como processo de adquirir conhecimento e aprender por meio do pensamento, experiências e sentidos. As estruturas cognitivas são os processos mentais utilizados para dar sentido a informação. Garner (2007) dividiu essas estruturas em três grandes grupos. O primeiro são as estruturas de pensamento comparativo, que incluem reconhecimento, memorização, classificação, orientação espacial e temporal. O segundo são as representações simbólicas que transformam informação em sistema de código culturalmente aceitável e incluem a linguagem verbal e não verbal, matemática, música e ritmos, movimento, dança, gestos e relações interpessoais. E o último grupo, estruturas de lógica racional, que usam estratégias de pensamento abstrato para processar e gerar informação, e incluem razão indutiva e dedutiva, pensamento hipotético, relação de causa e efeito, análise, síntese, avaliação e resolução de problema (GARNER, 2007). Dentre essas estruturas, a linguagem e a musicalidade são características inatas do ser humano. Ambas, tem sido foco de estudo e debate em torno da natureza evolutiva da cognição humana (CAMBRIDGE, 2007; PERETZ *et al.*, 2015).

O primeiro ponto de encontro da linguagem e da música é a entonação da linguagem que depende de mecanismos similares aos ativos no componente melódico da música. Assim como a música, a linguagem possui componente temporal e rítmico essencial para a fala. O poder emotivo da linguagem é comparável à música e também depende de mecanismos similares associados com o sistema límbico. Existe um número de componentes que são comuns à música e à linguagem, como: componente melódico – encontrado na entonação da linguagem; componente rítmico – encontrado na articulação e organização de sentenças; significado afetivo; e a sintaxe resultante da combinação e ligação de sequências, também presente na música (MOLINO, 2000).

No cérebro humano, muitas regiões se sobrepõem nos processos cognitivos da fala e da música (JACKENDOFF, 2008; PATEL, 2012; PERETZ *et al.*, 2015). Estas regiões são complexas e tem traços universais humanos encontrados em diversas

culturas ao redor do mundo, além de compartilharem muitas propriedades e estarem envolvidas com a percepção e produção de som, o que requer capacidade de memória para armazenar e combinar representações (palavras e acordes) e combinar as mesmas (JACKENDOFF, 2008; PEARCE, 2012; REBUSCHAT, 2012), Cambridge (2007) acredita na origem comum da música e da linguagem (CAMBRIDGE, 2007). Existem quatro principais teorias que procuram explicar como ocorreu a evolução destas habilidades: evolução independente da música e da fala; ambas evoluíram de um ancestral comum; a música ter evoluído da fala ou o inverso (WANG, 2015).

Tendo em vista a importância desses sistemas complexos da linguagem e da música para a socialização do ser humano, pelo fato de permitir comunicação e contribuir para formação do indivíduo, estudos procurando elucidar os mecanismos envolvidos na linguagem e na música são relevantes. Mesmo que componentes ambientais, como as experiências vividas, influenciem nestas características cognitivas, não são as únicas envolvidas. Genes possuem papel importante na formação linguística e musical do indivíduo. Um exemplo é a descoberta do gene *FOXP2* envolvido na fala e na habilidade musical (PERETZ, 2009). Além do *FOXP2* os genes *AVPR1A*, *SLC6A4*, *ITGB3*, *COMT*, *DRD2* e *DRD4* também possuem relação com elementos da fluência verbal e percepção musical. Porém, existem poucos trabalhos associando genes a tais características, o que contribui para o fato dos modelos de evolução destas habilidades serem muito controversos e os mecanismos biológicos envolvidos ainda não terem sido desvendados (MARIATH, 2013; PERETZ, 2009; TAN *et al.*, 2014).

O presente trabalho contribuiu para elucidação da base neurobiológica da música e da linguagem, investigando o papel de polimorfismos funcionais em genes candidatos na fluência verbal e na percepção musical.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Música

A música pode ser definida como o som organizado em potência (intensidade do som), ritmo (ordem a que obedecem os sons no discurso musical) e harmonia (conjunto de sons simultâneos) (LIMB, 2006). Psicologicamente, a percepção musical de uma melodia envolve dois processos cognitivos paralelos: discriminar o timbre (qualidade básica de som dependente de espécie de material sonoro e da maneira de se obter o som), duração e intervalo de tempo de timbres consecutivos; e perceber se os tons seguem a estrutura tonal ou a escala musical de melodia. Crianças podem detectar mudanças de timbre, ritmo e métrica na melodia (tempos fortes e fracos no compasso da melodia), e, espontaneamente, se mover de acordo com o ritmo da música. Enquanto que adultos possuem uma maior percepção de tonalidade (TILLMANN, 2012; SEESJÄRVI *et al.*, 2016). O processamento do perfil musical ocorre, predominantemente, no hemisfério direito principalmente para a percepção da potência e da melodia, enquanto que o hemisfério esquerdo é encarregado pelo processamento de ritmo (LIMB, 2006). Sendo assim, subentende-se que a música ativa várias regiões no cérebro, como pode ser verificado na FIGURA 1, sendo que o córtex auditivo é a região responsável por ouvir, perceber e analisar tons (MARQUES, 2018).

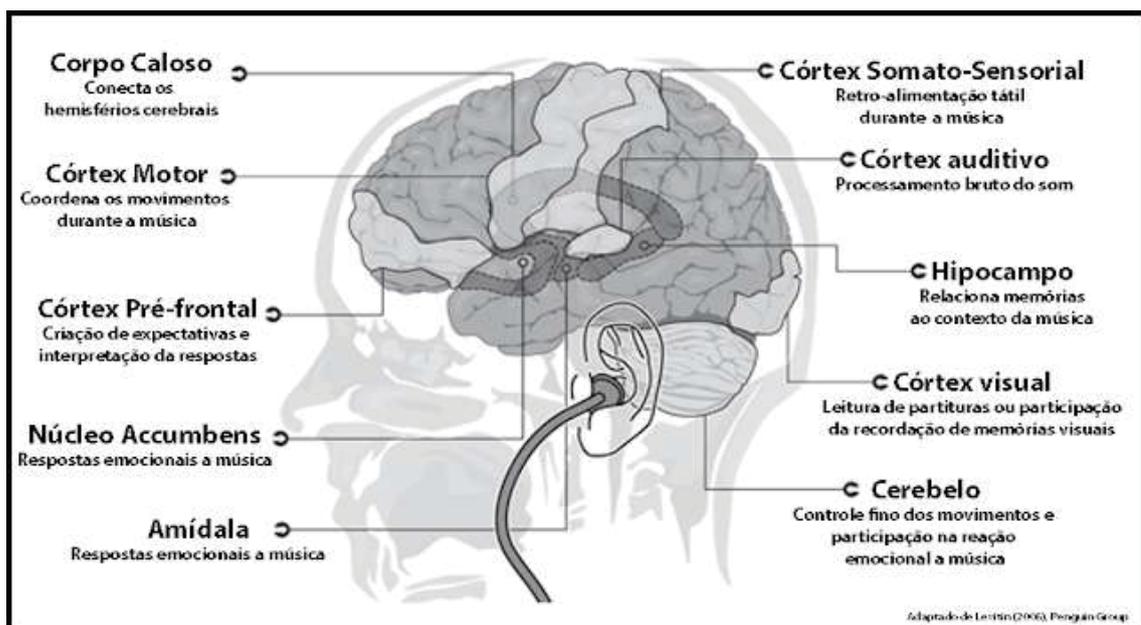


FIGURA 1- REGIÕES NO CÉREBRO ATIVADAS PELA MÚSICA. FONTE: (MARQUES, 2018).

O processamento do som se dá pela transmissão de ondas do ouvido externo e do médio para a cóclea do ouvido interno. A cóclea por sua vez transforma essa onda em impulsos nervosos para o cérebro. Tal transformação ocorre por movimentos das células cocleares na membrana basal, também denominado de órgão de Corti, que produz sinais eletroquímicos. O estímulo acústico vai da base ao ápice da membrana basal. Da cóclea, impulsos nervosos vão pelo nervo auditivo para o núcleo coclear no cérebro, que tem axônios que dão no complexo olivar superior e para o núcleo do lemnisco lateral. O núcleo coclear e o núcleo ventral do lemnisco lateral respondem a som de um ouvido somente. Enquanto que os neurônios do complexo olivar superior processam informações de ambos os ouvidos por comparação da atividade coclear de localizar fontes de som (PERRONE-CAPANO *et al.*,2017).

Da parte inferior do cérebro, a informação vai até o colículo inferior no meio do cérebro. Essa região tem função importante no processamento do som e integrar pistas para a localização do som. O circuito continua no corpo geniculado medial do tálamo, e o alvo da informação auditiva é o córtex auditivo. A região primária do córtex auditivo é essencial para funções auditivas como discriminação de frequência e localização de som, esta é circundada pela região secundária e terciária do córtex auditivo (PERRONE-CAPANO *et al.*,2017).

Além desse circuito base, outras áreas do cérebro estão envolvidas no processamento musical, como: córtex frontal inferior envolvido no reconhecimento de harmonia, o córtex auditivo direito envolvido na percepção de tempo, e o córtex auditivo esquerdo envolvido na percepção rítmica. Assim, as vibrações do som são segregadas para análises separadas dos diferentes componentes musicais. Tudo isso converge para o lobo frontal que junta todas as informações para entender a estrutura. Por fim, o lobo frontal acessa o hipocampo para ver no banco de memória se existe alguma informação que possa ajudar a entender os sinais (PERRONE-CAPANO *et al.*,2017).

## 2.2 Linguagem

A linguagem é um sistema de comunicação, a qual pode ser linguística ou não-linguística, como através de uma cadeia de sons articulados, ou uma rede de marcas escritas, ou um jogo de gestos que demarca, significa e comunica um pensamento. A linguagem consiste de milhares de sinais, que resultam da combinação de forma e significado. A forma pode ser sequencia de sons, sequencia de letras (escrita) e combinação de gestos (linguagem de libras). Outra característica da linguagem é a sintaxe, usada para juntar sinais que expressam significados simples em uma combinação de sinais que possuem significados mais complexos (“What is language?”, 2018). A produção e percepção da linguagem são mediadas, na maioria da população, nas conexões do hemisfério esquerdo fronto-temporal (OCKLENBURG *et al.*, 2013). A audição é extremamente importante para o desenvolvimento da linguagem e a aquisição de conhecimentos, pois não podemos considerar apenas a percepção e a discriminação do som, mas também o reconhecimento e a compreensão da informação sonora, que dependem não apenas da integridade do sistema auditivo, mas também do pleno desenvolvimento neuropsicomotor (ALMEIDA, 2001). A FIGURA 2 exhibe as áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da linguagem, com destaque para a área de Broca responsável pela produção da fala, e a área de Wernicke responsável pela compreensão da linguagem (MAGALHÃES, 2011; RAMUS *et al.*, 2013).

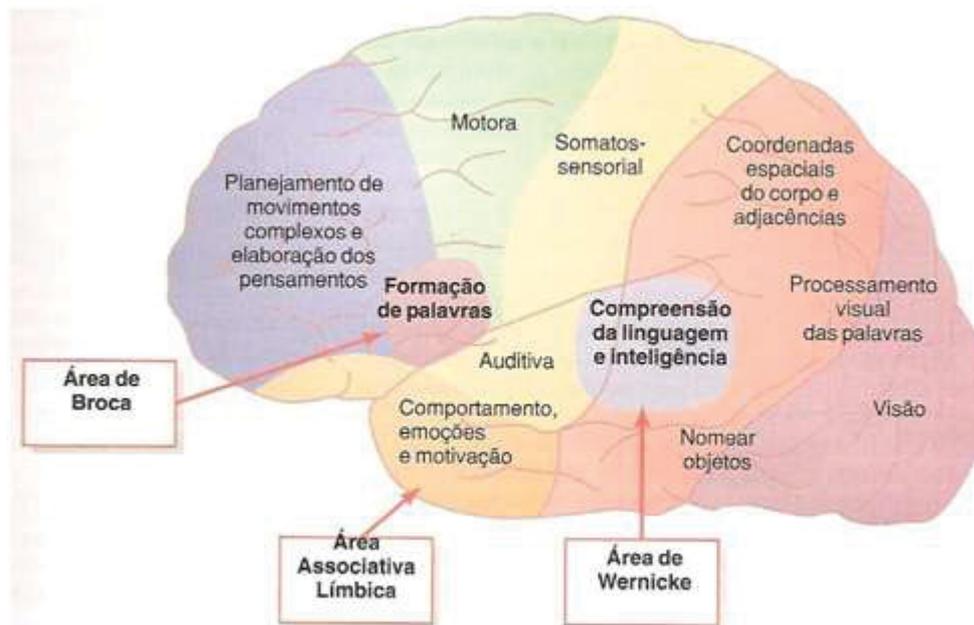


FIGURA 2- REGIÕES NO CÉREBRO ATIVADAS PELA LINGUAGEM. FONTE: (MAGALHÃES, 2011)

A linguagem ainda pode ser dividida em linguagem oral e escrita. A linguagem oral, conhecida como produção da fala, é um processo que transforma ideias conceituais do cérebro em forma de linguagem específica e expressa isso vocalmente (LAN *et al.*, 2009), assim não se pode confundir linguagem e fala. Enquanto a linguagem se refere as palavras que usamos e como as usamos para expressar ideias, envolvendo significados e frases, a fala é como fazemos sons e dizemos palavras. A fala inclui articulação (como fazemos sons da fala usando aparelho fonatório – língua, lábios e boca), voz (como usamos as cordas vocais e respiração pra fazer som) e fluência (ritmo da fala) (ASHA, 2018).

Ao nível neurológico, foram descritas duas vias envolvidas no processamento da fala. A primeira via é a antero-ventral que liga as áreas do giro superior temporal (envolvido na análise física da fala e sons complexos) a áreas do sulco temporal superior esquerdo e giro temporal médio do cérebro (envolvido no processamento semântico). Enquanto o cortex auditivo responde a sons puros, o cortex Antero-lateral responde a sinais espectro-temporais mais complexos. A segunda via do processamento da fala conecta o córtex temporal posterior a regiões do parietal inferior e do frontal inferior, predominantemente do hemisfério esquerdo, ao acessar

segmentos da fala como sílabas e fonemas. Estas últimas conexões fazem a interface entre representações auditivas e articulatorias da fala e também são responsáveis pela memória fonológica (BOETS *et al.*, 2007).

Ao redor do sulco lateral esquerdo do cérebro existe um tipo de laço, onde na região frontal está a área de Broca, associada à produção da fala ao enviar estímulos ao córtex motor, e na região posterior do lobo temporal está a área de Wernicke, envolvida no processamento das palavras. No lobo parietal inferior existe o território de Geschwind, o qual possui conexões com as áreas de Broca e Wernicke, que pela sua localização favorece a percepção de propriedades da palavra falada ou escrita como som e função da palavra. Apesar do conhecimento destas áreas envolvidas no processamento da linguagem, não há um acordo com relação a ordem em que ocorre esse processo (DUBUC, 2018).

### **2.3 Evolução**

A música e a linguagem fazem parte de um grande sistema neurológico distribuído de processamento do som. Ambos os sistemas utilizam entonação e ritmo para comunicar emoções. Têm por base a abrangência dos córtex auditivo e parietal para recepção e interpretação, e dos córtex motor e pré-motor para a produção. Música e linguagem podem ser produzidas oralmente ou por ferramentas, e envolvem a habilidade do lobo frontal para manter as ideias por tempo suficiente para poder trazê-las a tona, e recrutar áreas adicionais dos córtex temporal e parietal para armazenamento por tempos maiores. Assim, seres humanos são capazes de falar e ouvir música. É documentado, que seres humanos possuem processamento lateralizado da música e da linguagem, nos hemisférios direito e esquerdo, respectivamente (FALK, 2000).

Contudo, existe uma diferença entre o processamento da música e da linguagem. Na questão da música, o ser humano é mais apto a ouvir música do que compor, o que não é verídico para a linguagem, onde todas as pessoas normais estão compondo ativamente. Dean Falk (2000) especula que, como o ser humano aparenta ser mais capacitado na linguagem do que na música, pode-se dizer que a primeira foi alvo de seleção natural, enquanto que a segunda surgiu mais tarde na evolução humana (FALK, 2000).

Dean Falk (2000) afirma que por serem tão interligadas, é possível que tenham evoluído juntamente com o aumento do tamanho do cérebro do *Homo*. O autor também relata que ao redor de dois milhões de anos atrás, houve aumento do cérebro de *Homo* comparado com os demais primatas. Tal aumento foi acompanhado de rearranjos do lobo frontal, resultando em um padrão mais parecido com *Homo sapiens*. Mais especificamente, foram encontrados sulcos na espécie de *Homo rudolfensis* que delimitam a área de Broca no homem. Também houve alteração no formato do córtex pré-frontal, e indícios de que tenham se tornado destros. Tais evidências sugerem que o domínio do hemisfério esquerdo (linguagem) deve ter começado a evoluir junto com a evolução do domínio do hemisfério direito (música), o que o fez acreditar que a música e a linguagem tenham evoluído juntas, e de forma longa e progressiva (FALK,2000).

## 2.4 Genética

Olhando para a cognição através da linguagem e da música, podemos entender a capacidade do ser humano de dar sentido ao som. Peretz (2009) alega que encontrar os genes responsáveis pela musicalidade é uma tarefa difícil, uma vez que há muitas possibilidades de *loci* no genoma. Contudo, a autora argumenta que se a música e a fala são funções muito similares e que tem origem comum, é possível a procura de genes para a musicalidade, a partir de estudo de genes já descritos para a fala (PERETZ, 2009). A TABELA 1 apresenta uma lista de genes e SNPs que foram foco do presente estudo por serem associados com elementos relacionados à fala e a musicalidade.

TABELA 1- INFORMAÇÕES SOBRE OS GENES CANDIDATOS DO PRESENTE ESTUDO, FUNÇÃO E LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA DOS MESMOS, E OS SNPS FUNCIONAIS A SEREM PESQUISADOS COM A FREQUÊNCIA DO SEU ALELO MENOS FREQUENTE, SUA LOCALIZAÇÃO E SUA RESPECTIVA FUNÇÃO DESCRITA NA LITERATURA.

Gene	Função	SNP	Frequência alelo menos frequente **	Localização no gene***	Associado a que?	Referencias
<i>FOXP2</i> (7q31)*	Codifica fator de transcrição, necessário para o desenvolvimento da fala e da linguagem na embriogênese <sup>(39)</sup> .	rs7784315	C – 22%	Íntron	Ativação da região cerebral precentral durante leitura.	(PINEL <i>et al.</i> , 2012)
		rs7799109	C – 25%	Íntron	Varição na ativação do córtex frontal esquerdo durante leitura. Associado com autismo e domínio de "mão".	(PINEL <i>et al.</i> , 2012; TEZCAN, 2017)
<i>AVPR1A</i> (12q14.2)*	Codifica o receptor de arginina vasopressina. Papel importante na linguagem e outras funções cognitivas <sup>(63)</sup> .	rs3021529	A - 10%	UTR 5'	Associado à dependência de nicotina.	(SACCONI <i>et al.</i> , 2007)
		rs10877969	C - 30%	Promotora	Influencia nos níveis de capsaicina na dor. Efeito protetor no autismo.	(YANG <i>et al.</i> , 2010; MOGIL <i>et al.</i> , 2011)
<i>SLC6A4</i> (17q11.2)*	Codifica transportador de serotonina. Associado à memória musical e participação de coral <sup>(6)</sup> .	rs140701	T - 50%	Íntron	Aumento do risco para desordem do pânico e da ansiedade social.	(STRUG <i>et al.</i> , 2010)
		rs4583306	G - 46%	Íntron	Associado a desordem do pânico.	(STRUG <i>et al.</i> , 2010)
<i>ITGB3</i> (17q21.32)*	Codifica receptor de sinal. Interações com SLC6A4 modulando a recaptção de serotonina <sup>(76)</sup> . <sup>(a)</sup>	rs15908	C - 43%	Codificadora, variante sinonima	Baixo risco de autismo.	(SINGH <i>et al.</i> , 2013)
		rs4642	G - 29%	Codificadora, variante sinonima	Alto risco de recorrência de câncer de cólon em pacientes estagio 2.	(BOHANNES <i>et al.</i> , 2014)
<i>COMT</i> (22q11.21)*	Codifica enzima que degrada a dopamina. Associado à linguagem verbal <sup>(9)</sup> .	rs4680	A – 37%	Codificadora, variante missense	Afeta a atividade da enzima COMT. Melhor desempenho em leitura.	(LANDI <i>et al.</i> , 2013; TAN <i>et al.</i> , 2014)
<i>DRD2</i> (11q23)*	Codifica receptor de dopamina do tipo 2. Relacionado ao comportamento, memória fonológica, leitura e vocabulário expressivo <sup>(63)</sup> .	rs1076560	A - 23%	Íntron	Aumento de risco para desordens psiquiátricas e dependência de substâncias. Em ambiente musical, modula comportamento e emoção.	(CLARKE <i>et al.</i> , 2014; QUARTO <i>et al.</i> , 2017)
<i>DRD4</i> (11p15.5)*	Codifica receptor de dopamina do tipo 4. Relacionado à linguagem e recompensa <sup>(10)</sup> .	rs3758653	C – 25%	Promotora	Associado a doença de Alzheimer, retardo mental e velocidade de percepção.	(ZHANG <i>et al.</i> , 2012; ZHAO <i>et al.</i> , 2015; BARRAL <i>et al.</i> 2017)

TABELA 1- Legenda:

(\*) Localização cromossômica do gene. FONTE: (NCBI, 2018).

(\*\*) FONTE: (ENSEMBL, 2016).

(\*\*\*) FONTE: (GENOMES, 2017)

(a) Apesar de não apresentar associações com linguagem ou musica, esse gene tem associação com características comportamentais. Acredita-se que genes relacionados às características comportamentais, também possam ter relação com outros processos cognitivos (MARIATH, 2013).

Segundo Peretz (2009), um dos genes candidatos para estudos correlacionando musica e linguagem, seria o gene *FOXP2* (“forkhead box P2”) (PERETZ, 2009). A descoberta do gene *FOXP2* surgiu a partir do estudo da família KE, que possui indivíduos com distúrbio de linguagem. Essa família tem três gerações, onde 50% da família sofre de desordem da fala e de linguagem, representada pela FIGURA 3 onde os afetados pela mutação estão em preto (LAI et al., 2001). Dos filhos de indivíduos afetados, 50% apresenta o distúrbio, e nenhum dos filhos de não afetados tem o distúrbio. Tal distúrbio tem sido ligado a uma mutação neste gene, localizado no cromossomo 7. A desordem na fala da família KE, não é apenas um distúrbio de linguagem específico, mas, também afeta movimentos orofaciais e as habilidades vocais e de produção de ritmo (PERETZ, 2009).

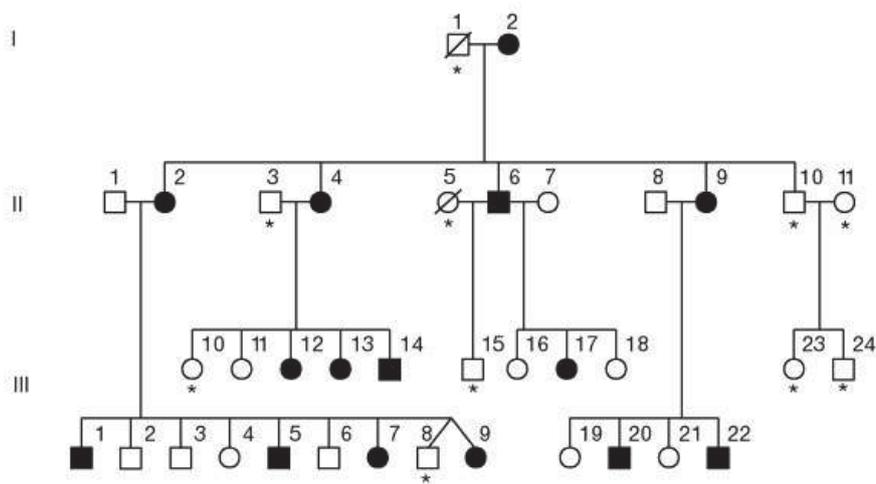


FIGURA 3- HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA KE. FONTE: (LAI et al., 2001)

O gene *FOXP2* codifica um fator de transcrição que se liga em regiões específicas do DNA ativando ou inativando transcrição de genes, tais genes podem estar envolvidos na fala, linguagem ou movimentos motores (NUDEL; NEWBURY,

2013; HOOGMAN *et al.*, 2014; TAN *et al.*, 2014). *FOXP2* é expresso em várias regiões do cérebro, incluindo córtex, ganglio basal, tálamo, cerebelo e medula. Esse gene é responsável por controlar o crescimento e diferenciação de uma classe de neurônios destinados a tecidos inervados envolvidos na produção da linguagem. Mutações neste gene podem causar a dispraxia, uma desordem que leva a uma inaptidão de gerar os movimentos orofaciais apropriados para a fala (OCKLENBURG *et al.*, 2013). Na família KE, a mutação encontrada foi a do tipo não sinônima, no exon 14, transição de guanina para adenina, que resultou na substituição de uma arginina para histidina na posição 553 da proteína *FOXP2* (NUDEL; NEWBURY, 2013). A atividade reduzida de *FOXP2* interfere na modulação dopaminérgica de variabilidade vocal e promove desordens no desenvolvimento de fala e musicalidade (KANDURI *et al.*, 2015).

Um segundo gene candidato é o *AVPR1A* (receptor 1A de hormônio arginina-vasopressina), localizado no cromossomo 12, cujo receptor resultante é responsável por mediar a influência do hormônio AVP (arginina-vasopressina) no cérebro. No cérebro, o hormônio AVP tem papel importante no controle de funções cognitivas; afeta características sociais, emocionais, de aprendizado, memória e comportamentais; atua na termorregulação; além de estar envolvido na vocalização (KOSHIMIZU *et al.*, 2012; STEIN *et al.*, 2014; UKKOLA *et al.*, 2009).

De acordo com Koshimizu e colaboradores (2012), polimorfismos no gene *AVPR1A* tem sido associados a desordens do espectro autista, que por sua vez tem sido relacionado à diminuição da habilidade de linguagem em crianças autistas (KOSHIMIZU *et al.*, 2012; STEIN *et al.*, 2014). Stein e colaboradores (2014) encontraram relação entre o gene *AVPR1A* com memória fonológica, vocabulário e leitura, demonstrando que esse gene possui papel importante na linguagem (STEIN *et al.*, 2014). O mesmo gene, tem sido associado à memória e percepção musical, assim como à criatividade artística de dançarinos profissionais (TAN *et al.*, 2014; UKKOLA *et al.*, 2009).

Em estudos com animais e humanos, tem sido descrita influência dos sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos, bem como os genes relacionados a esse sistema, sobre funções cognitivas e motoras (UKKOLA *et al.*, 2009). A FIGURA 4 mostra as vias serotoninérgicas e as vias dopaminérgicas, bem como as

funções relacionadas a cada via (VAZ, 2017). Existem evidências que comprovam a interação da serotonina com o hormônio AVP no hipotálamo, e que a serotonina aumenta os níveis de AVP. Tal fato sugere uma possível relação epistática entre o gene *AVPR1A* e um outro gene candidato do presente estudo, o gene *SLC6A4* (TAN *et al.*, 2014). O fato de vasopressina e serotonina interagirem no hipotálamo para o controle do comportamento comunicativo, também corrobora para tal associação entre os genes (BACHNER-MELMAN *et al.*, 2005).

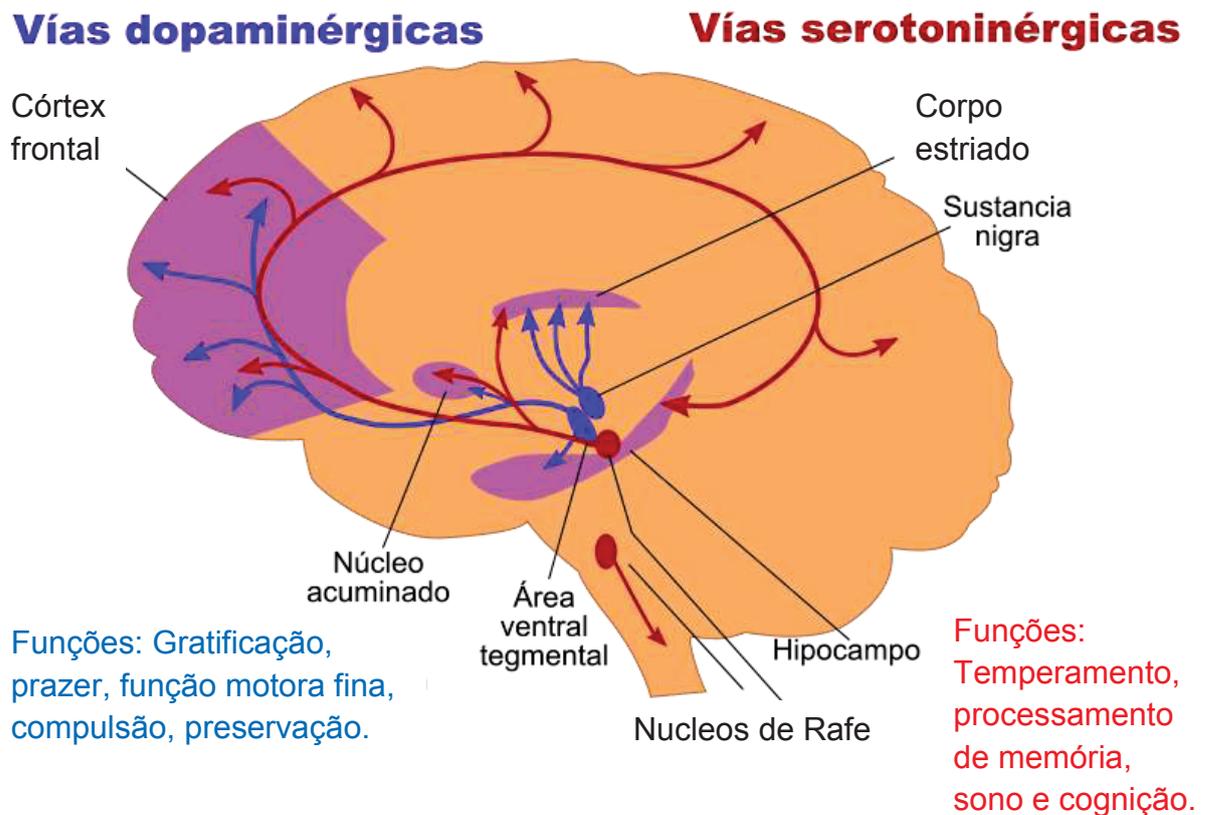


FIGURA 4- VIAS DA DOPAMINA E DA SEROTONINA E AS FUNÇÕES RELACIONADAS A ESTES NEUROTRANSMISSORES. FONTE: TRADUZIDO DE (VAZ, 2017)

O gene *SLC6A4* está localizado no cromossomo 17 e codifica uma proteína de membrana transportadora de serotonina (SERT) que regula a concentração sináptica de serotonina por meio da reciclagem de serotonina da fenda sináptica (CARLSTROM *et al.*, 2012). *SLC6A4* é expresso no cérebro em regiões envolvidas com emoções no córtex e no sistema límbico. Esse gene tem sido associado à memória musical e participação de coral, e também à criatividade artística em

dançarinos profissionais (UKKOLA-VUOTI *et al.*, 2011; TAN *et al.*, 2014; BLUM *et al.*, 2016).

Ainda relacionado à serotonina existe o gene *ITGB3* (integrina  $\beta 3$ ), cuja proteína é um receptor de sinal. Esse gene é expresso em plaquetas e neurônios (mais especificamente na membrana pós-sináptica), sendo neste último, mais presente nas sinapses sinérgica e glutamatérgicas. Associações foram encontradas entre *ITGB3* e a função serotoninérgica, onde *ITGB3* interage com *SLC6A4* modulando a atividade de recaptção de serotonina, conseqüentemente modula o sistema serotoninérgico do cérebro, e fenótipo comportamental que é mediado por serotonina (WHYTE, 2013).

No sistema que controla a fala, estudos recentes demonstram que transmissão dopaminérgica influencia o processo fonológico da fala, memória verbal e formação de palavras (SIMONYAN; HERSCOVITCH; HORWITZ, 2013). Não só envolvido na linguagem, acredita-se que o mecanismo pelo qual a música modula o humor e emoção seja por meio da dopamina. Segundo Salimpoor e colaboradores (2011), em humanos, ao se ouvir música ocorre liberação de dopamina no núcleo de accumbens que leva ao prazer (SALIMPOOR *et al.*, 2011). Dentro desse sistema dopaminérgico, o gene *COMT* codifica para a enzima COMT, que degrada a dopamina. Esse gene é principalmente expresso no córtex pré-frontal, e a atividade dopaminérgica nesta região é conhecida para o fenótipo relacionado à inteligência (GREEN *et al.*, 2013). Já foi descrito que o polimorfismo no gene *COMT* responsável pela troca de valina por metionina na posição 158, diminui a atividade de COMT, além de estar relacionado a processos cognitivos basais. O alelo que codifica metionina está associado à memória e inteligência, enquanto o alelo pra valina está associado às dificuldades emocionais e vício (UKKOLA *et al.*, 2009).

Ainda no sistema dopaminérgico, uma vez que a dopamina está envolvida no aprendizado de linguagem, outro gene interessante de se estudar é o gene *DRD2*. Localizado no cromossomo 11, o gene *DRD2* é altamente expresso no striatum e córtex pré-frontal (PECIÑA *et al.*, 2013). O gene do receptor de dopamina D2 (*DRD2*) é um gene candidato para estudo de distúrbios de déficit de atenção na hiperatividade que vem acompanhada de distúrbios de comunicação (STEIN *et al.*, 2014). Também tem sido estudado em conjunto com diversos processos cognitivos

incluindo inteligência, aprendizado com os erros e criatividade (UKKOLA *et al.*, 2009). Em uma população chinesa, variantes neste gene foram associadas à distúrbios na fluência da fala (LAN *et al.*, 2009). Mais recentemente foi encontrado um SNP neste gene que foi associado a diversos déficits de linguagem. Stein e colaboradores (2014) encontraram variantes neste gene associados à memória fonológica, leitura e vocabulário expressivo (STEIN *et al.*, 2014). Quarto e colaboradores (2017) encontraram associação entre variante do gene *DRD2* com efeito da música sobre comportamentos de humor, através de questionários e ressonância magnética (QUARTO *et al.*, 2017). Nesse último estudo, eles sugerem que a música tenha aumentado a liberação de dopamina durante o experimento, onde os indivíduos que tinham maior expressão do receptor de dopamina D2, na liberação de dopamina estimulada pela música, tinham bom humor (QUARTO *et al.*, 2017).

Dentro da família de receptores dopaminérgicos, o gene *DRD4* (gene do receptor de dopamina D4) também é um gene candidato para este estudo. É expresso no hipocampo e no córtex frontal, que são regiões conhecidas por estarem envolvidas no processo de atenção, formação de memória, funções executivas e processo de linguagem (HSIUNG *et al.*, 2004). Ele está associado com o déficit de atenção na hiperatividade, e frequentemente tal déficit é acompanhado de dislexia. Eicher e colaboradores (2014) citam que trabalhos recentes tem associado os genes *DRD4*, *DRD2* e *COMT* com linguagem verbal e problemas de linguagem (EICHER *et al.*, 2014). Emanuele e colaboradores (2009) encontraram maior expressão de receptores DRD\$ nas células leucocitárias de músicos e autistas do que em sujeitos controle, e o mesmo artigo cita que no cérebro estes receptores são expressos nas áreas mesolímbicas e mesocorticais, regiões envolvidas no processo de recompensa. Tal processo de recompensa tem suas conexões moduladas pela atividade de ouvir música (EMANUELE *et al.*, 2009).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

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

#### 3.2. Objetivos Específicos

- a) Verificar se os alelos dos polimorfismos (rs7784315 e rs7799109 do gene *FOXP2*, rs3021529 e rs10877969 do gene *AVPR1A*, rs140701 e rs4583306 do gene *SLC6A4*, rs15908 e rs4642 do gene *ITGB3*, rs4680 do gene *COMT*, rs1076560 do gene *DRD2* e rs3758653 do gene *DRD4*) tem frequências diferentes de acordo com os resultados das variáveis de Fluência Verbal e de Percepção Musical.
- b) Verificar a influencia dos polimorfismos e de outras variáveis independentes sobre as variáveis resultantes dos testes de Fluência Verbal e de Percepção Musical por meio de análises de regressão.
- c) Comparar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos do estudo entre o grupo de estudo e população CEU<sup>(\*)</sup> e EUR<sup>(\*\*)</sup>. <sup>1</sup>

---

(\*) População de Utah com descendência do norte e oeste Europeu

(\*\*) População européia

#### 4 JUSTIFICATIVA

O estudo de tais polimorfismos se faz útil por ajudar na compreensão de mecanismos moleculares envolvidos na fluência verbal e percepção musical. Uma vez que são poucos os estudos abordando a influência genética, o presente estudo pode contribuir com novas informações sobre o processamento de tais habilidades (percepção musical e fluência verbal). Além da expectativa de promover um “*background*” para estudos genéticos sobre evolução musical, desenvolvimento da linguagem, processos neurobiológicos das emoções e de doenças psiquiátricas; e colaborar para compreensão dos mecanismos envolvidos na terapia musical, podendo aprimorá-la com intuito de obter resultados mais eficientes (KANDURI *et al.*, 2015).

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Amostra

O presente estudo é de cunho transversal, onde foram recrutados 230 estudantes de universidades públicas e particulares de Curitiba. A amostra foi selecionada com os seguintes critérios de inclusão: jovens universitários, com idade entre 18 e 35 anos, de ambos os sexos, falantes fluentes do português, residentes em Curitiba ou região metropolitana – PR. Tal recrutamento se deu pela divulgação do projeto em turmas universitárias e através das redes sociais. O recrutamento não selecionou segundo habilidades prévias, buscando homogeneidade de nível educacional e faixa etária para minimizar o efeito destas duas variáveis na análise. Os participantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1), realizou-se a coleta de sangue dos mesmos, e eles responderam a um questionário de dados pessoais e informações relevantes à pesquisa (apêndice 2), após, foram submetidos aos testes de Fluência Verbal (FV) e de Percepção Musical (KARMA, 2007).

#### 5.1.1 Testes de fluência verbal e percepção musical

Testes de fluência verbal (FV) são medidas sensíveis a diferentes funções neuropsicológicas usada na avaliação da integridade dos lobos frontal e temporal. 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 (MORRIS *et al.*, 1989).

Para este estudo, o teste referido acima foi realizado em todos os participantes por uma fonoaudióloga, e consistiu na aplicação da análise fonológica, por meio, do álbum articulatório e tempo da emissão das vogais (/a/,/ε/,/i/,/o/,/u/) e dos fonemas (/s/,/ʃ/). Na aplicação do álbum articulatório cada indivíduo deve identificar e nomear figuras que contém todos os fonemas da língua portuguesa. Para a emissão das vogais e dos fonemas é solicitado que o indivíduo inspire e expire emitindo cada vogal e cada fonema, até o fim da expiração.

A análise do teste fonológico consiste na detecção de trocas, substituições, omissões e/ou distorções fonêmicas, e também, a análise do “*pitch*” vocal (altura do som). O “*score*” do teste de emissão de vogais e fonemas é cronometrado e marcado o tempo de emissão de cada vogal/fonema, o que determina a capacidade pneumofonoarticulatória de cada um.

Para avaliar a percepção musical, o teste aplicado pela musicoterapeuta foi o proposto por Karma (2007). O mesmo se baseia principalmente na capacidade de estruturação auditiva, que é a capacidade de ouvir padrões nas sequencias de som. A habilidade de ouvir padrões necessita de uma condição de poder ouvir diferenças. Esse teste permite medir uma propriedade relacionada com a música, de forma independente da formação em música ou da cultura, com medidas de estruturação de som, em vez de ouvir qualidades absolutas de som (KARMA, 2007).

O teste de percepção musical consiste na detecção de diferenças e similaridades nos padrões de som, sons estes que são simples e familiares a todos os indivíduos. Em cada item do teste, o individuo primeiro ouve uma sequencia de sons, e é instruído a detectar um padrão. Depois de uma pausa a sequencia é tocada de forma diferente ou igual, e julgada como diferente ou similar na resposta do individuo. Ao todo o teste possui 40 sequencias de sons a serem avaliadas pelo individuo, quanto maior o numero de acertos, melhor é a percepção musical. O resultado pode ser classificado de acordo com a quantidade de acertos, como: 37 ou mais – muito bom/ nível profissional; 32 a 36 – bom; 26 a 31 – médio; 25 ou menos – possíveis problemas de percepção, por exemplo, sintomas de dislexia. Dentro destas 40 sequencias, o teste avalia a percepção melódica e a percepção de ritmo do individuo avaliado (KARMA, 2007).

A experiência musical resultou de uma somatória de itens conforme as respostas dos voluntários no questionário do teste de percepção musical. Sendo essa soma constituída por: saber ou não tocar um instrumento; se esse instrumento era de corda, piano, sopro, percussão ou canto; se estudava sozinho ou com professor; tempo de estudo em anos; e se parou de estudar ou ainda estuda musica.

### 5.1.2 Extração de DNA e Genotipagens

Amostras de sangue foram coletadas de todos os participantes, em tubos de EDTA, e foi realizada a extração do DNA de todas as amostras por *salting-out*. Esse procedimento teve como base o Protocolo de extração de DNA – NONIDET P-40 modificado por (LAHIRI; NURNBERGER, 1991). Posteriormente foi realizada a genotipagem das amostras.

Os SNPs do presente trabalho foram selecionados de acordo com sua frequência (maior que 10%) e pela sua posição, que por serem *tagSNPs*, são representativos de uma região do gene a que pertencem. Assim, a genotipagem dos SNPs foi feita por espectrometria de massa, utilizando o aparelho Sequenom da Universidade de Auckland – Nova Zelândia. Nesta metodologia, a detecção da sequência é feita em nível de uma única base. O “primer” é estendido, dependendo da fita molde, resultando em uma diferença alelo-específica em massa entre os produtos da extensão. A diferença em massa permite que o “software” diferencie entre alelos diferentes (SEQUENOM, 2008, 2010). Para essa técnica são necessários 20ng/μL de DNA. A FIGURA 5 mostra o fluxo de trabalho do sequenciamento por Sequenom e a FIGURA 6 exhibe o processo molecular envolvido nesta técnica (SEQUENOM, 2010).

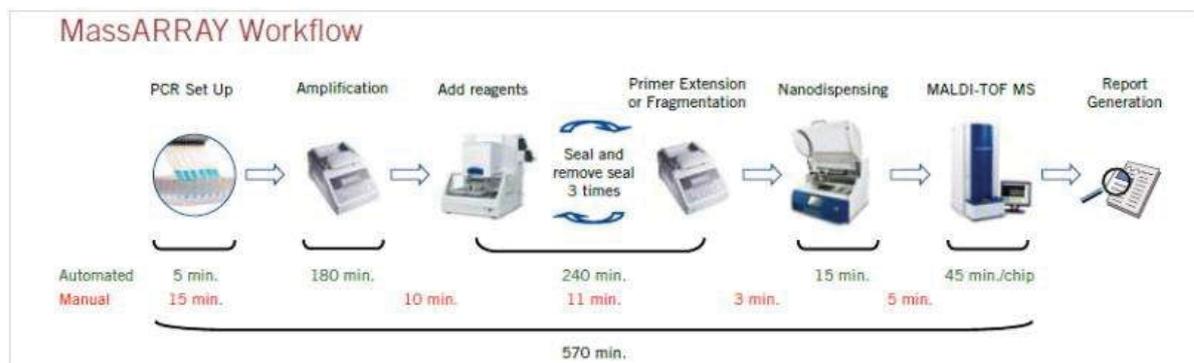


FIGURA 5- FLUXO DE TRABALHO DO SEQUENOM (SEQUENOM, 2008).

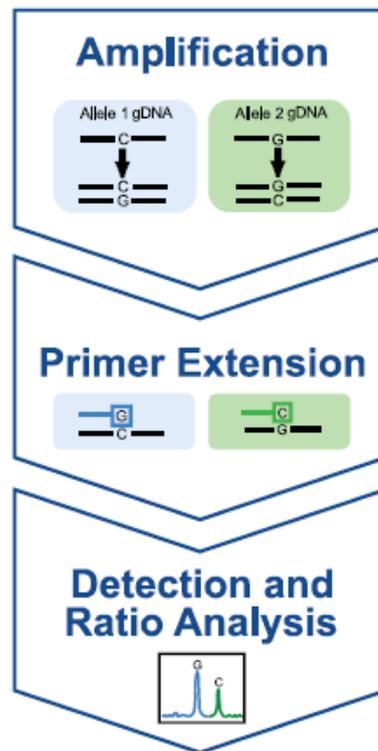


FIGURA 6- MECANISMO MOLECULAR DO SEQUENCIAMENTO POR SEQUENOM. Fase DE AMPLIFICAÇÃO, EXTENSO DO PRIMER E DETECÇÃO E ANÁLISE. (SEQUENOM, 2010).

## 5.2 Análise estatística

Foram realizados os cálculos de estatística descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas através do software *Statistics*. As frequências alélicas e genotípicas foram obtidas por contagem direta. O erro da frequência alélica, calculado pela fórmula  $\sqrt{\frac{p \cdot q}{2N}}$ . O cálculo do equilíbrio de Hardy-Wainberg foi obtido por cálculo de Qui-quadrado entre as distribuições genotípicas observadas e as esperadas na amostra estudada. Também foi realizado Qui-quadrado para comparação de alelos presentes na amostra populacional do estudo e populações de estudos europeus e CEU (GENOMES, 2017), e para comparação das frequências alélicas acima e abaixo da mediana dos testes de percepção.

Para as análises de regressão múltipla, utilizou-se o software *Statistics* sendo realizadas duas regressões para cada variável dependente de interesse no estudo

(percepção, melódica, rítmica, voz, impostação e articulação), também foram testadas as regressões para os três modelos de interações alélicas (codominante, dominante e recessivo). A primeira regressão, utilizada para definir o modelo adequado de regressão a ser avaliado, inclui todas as variáveis independentes com potencial de influencia sobre as variáveis dependentes anteriormente citadas. A segunda regressão, que corresponde ao modelo final, foi realizada incluindo somente aquelas variáveis independentes cujo valor de p foi inferior a 0,30 na primeira regressão. Para valores de p definiu-se como significativos os valores que se encontravam abaixo de 0,05, os quais foram grifados em negrito ou estão em vermelho.

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para facilitar a apresentação e discussão dos resultados do presente estudo, esta sessão foi subdividida em itens com as análises estatísticas realizadas no presente estudo e suas respectivas interpretações.

### **6.1 Caracterização da amostra**

Dentre as variáveis obtidas através do questionário e dos testes, para este trabalho foram utilizadas as variáveis com possível influencia sobre a percepção musical e fluência verbal, sendo elas: 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. Os resultados da estatística descritiva de média e mediana das variáveis quantitativas (idade, percepção, tempo de emissão de vogais), encontram-se na TABELA 2. Enquanto que as variáveis qualitativas (escolaridade dos pais, sexo, área de estudo do voluntário e diagnóstico do álbum articulatório) tem suas frequências de cada classe mostradas em formato de gráficos (FIGURAS 6-14).

Participaram desta pesquisa 230 indivíduos com média de idade de 23,36  $\pm$ 3,83 anos, sendo 157 (68,26%) mulheres e 73 (31,74%) homens. A média de idade para mulheres de 23,72 anos, e a média de idade para homens de 22,58 anos. A

FIGURA 7 ilustra o *box plot* da idade de acordo com sexo. Em sua maioria, eram estudantes da área de saúde (64,46%) e tecnológicas (14,65%). As áreas de estudo dos voluntários desta pesquisa, está representada na FIGURA 8 com suas respectivas frequências. Quanto à escolaridade dos pais, a maioria tinha nível superior, tanto os pais como as mães, o que está representado na FIGURA 9. Quanto a experiência musical 100 (43,48%) dos indivíduos tiveram experiência musical (FIGURA 10)

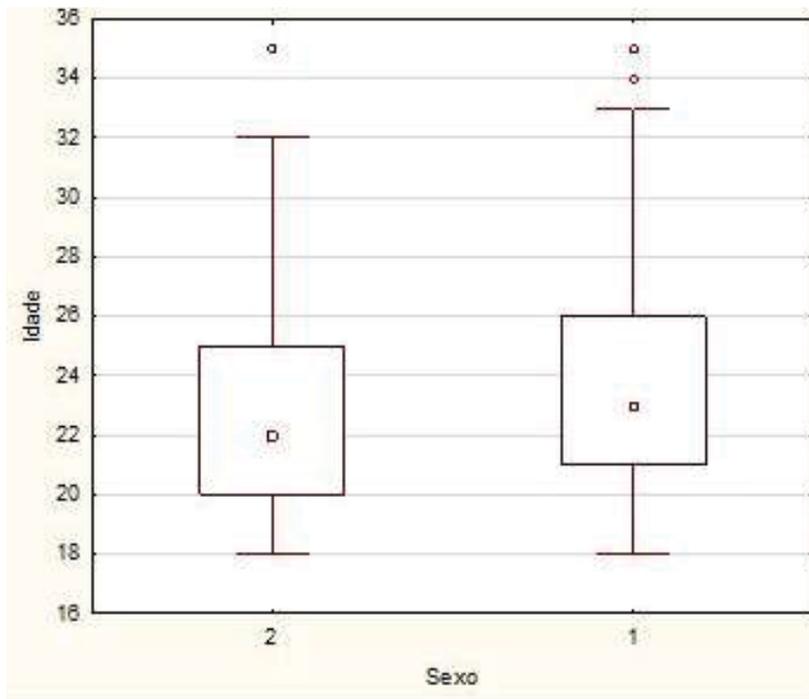


FIGURA 7- *BOX PLOT* DA IDADE EM FUNÇÃO DO SEXO, SENDO 1 REFERENTE AO SEXO FEMININO E 2 REFERENTE AO SEXO MASCULINO. NESTE GRÁFICO A MEDIANA É REPRESENTADA PELO PONTO NO MEIO DO QUADRADO DA DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS E OS PONTOS DISCREPANTES SÃO AQUELES FORA DA LINHA DE AMPLITUDE DE VARIAÇÃO.

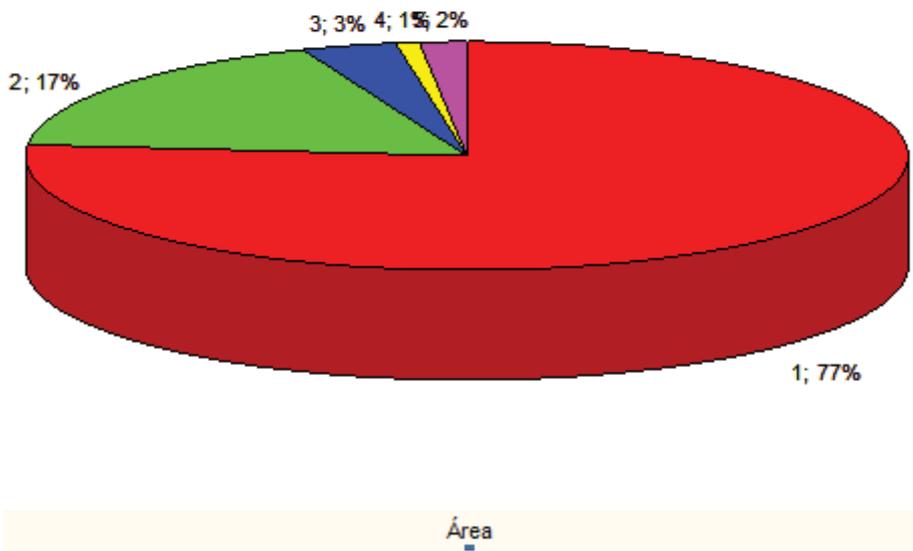


FIGURA 8- FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DE ÁREA DE ESTUDO DOS VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA. SENDO VERMELHO-SAÚDE; VERDE-TECNOLÓGICAS; AZUL-HUMANAS; AMARELO-ARTES; ROSA-PRÉ-VESTIBULAR.

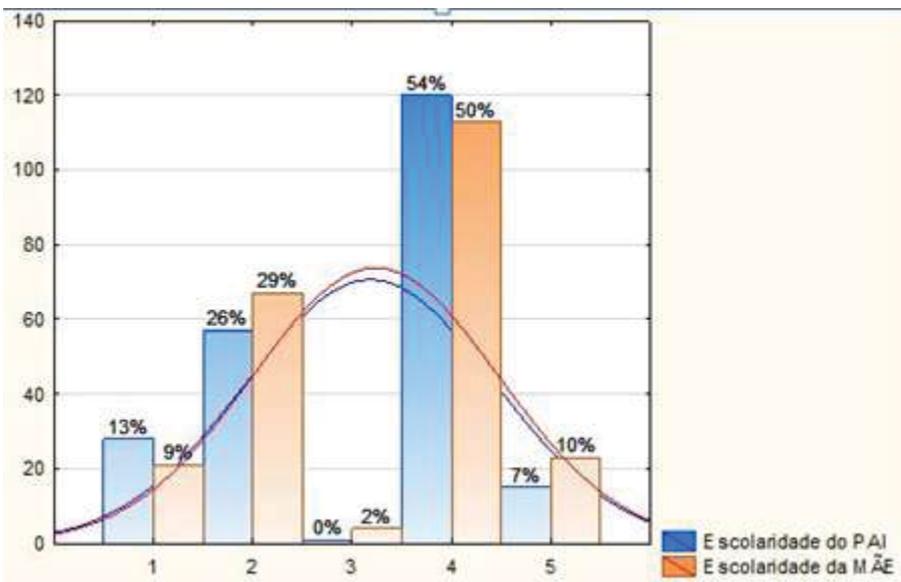


FIGURA 9- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DO GRAU DE ESCOLARIDADE DO PAI (AZUL) E DA MÃE (LARANJA). 1-FUNDAMENTAL; 2-MÉDIO; 3-TÉCNICO; 4-SUPERIOR; 5-PÓS-GRADUAÇÃO.

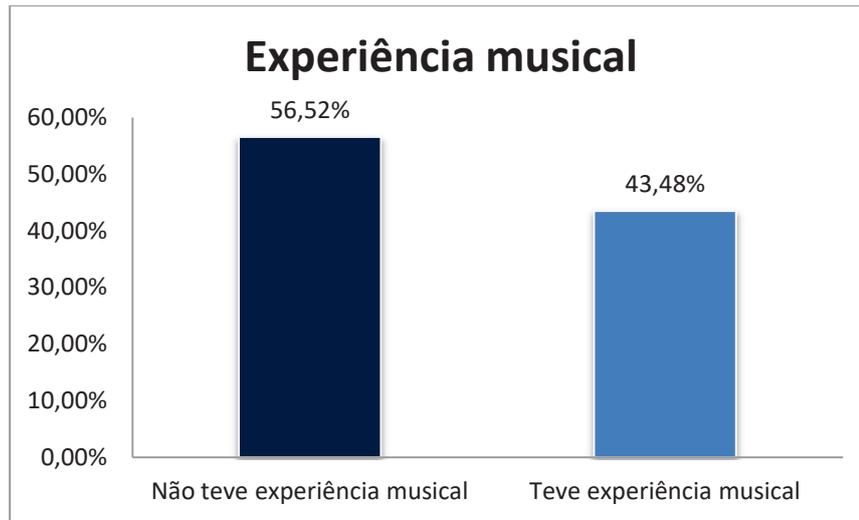


FIGURA 10- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DA EXPERIÊNCIA MUSICAL.

TABELA 2: ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS INCLUÍDAS NESTE ESTUDO.

	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Variância</b>	<b>DP</b>	<b>EP</b>
<b>Idade</b>	230	23,37	22	18	35	14,70	3,83	0,25
<b>Emissão do A</b>	230	10,61	10	3	24	10,23	3,20	0,21
<b>Emissão do E</b>	230	10,55	10	4	20	10,90	3,30	0,22
<b>Emissão do I</b>	230	11,52	11	4	23	14,72	3,84	0,25
<b>Emissão do O</b>	230	11,33	11	3	25	15,76	3,97	0,26
<b>Emissão do U</b>	230	11,91	12	3	40	20,87	4,57	0,30
<b>Emissão do /ʔs/</b>	230	13,21	12	2	35	38,14	6,18	0,41
<b>Emissão do /ʔ/</b>	230	10,73	10	2	26	17,88	4,23	0,28
<b>Percepção</b>	230	28,61	29	17	40	23,64	4,86	0,32

D.P.- DESVIO PADRÃO

E.P. – ERRO PADRÃO

## 6.2 Percepção musical

Na TABELA 3 estão as médias e medianas dos testes de percepção musical e a quantidade de acertos em relação à avaliação de percepção melódica e rítmica dentro do teste Karma.

TABELA 3 – Análise descritiva da musicalidade.

	N	Média	Mediana	Min	Max	Variância	DP	EP
<b>Percepção</b>	230	28,61	29	17	40	23,64	4,86	0,32
<b>Melodico</b>	230	6,47	6	2	11	5,08	2,25	0,15
<b>Rítmico</b>	230	9,11	9	1	12	4,55	2,13	0,14

No teste de percepção musical, a mediana de acertos foi de 29 com desvio padrão de 4,86 (TABELA 3). Tal variável pode ser classificada de acordo com a quantidade de acertos no teste, as classes determinadas segundo o modelo de Karma (2007) e suas respectivas frequências estão representadas na FIGURA 11 (KARMA, 2007), onde pode-se perceber frequência maior de acertos para a classe de percepção musical média.

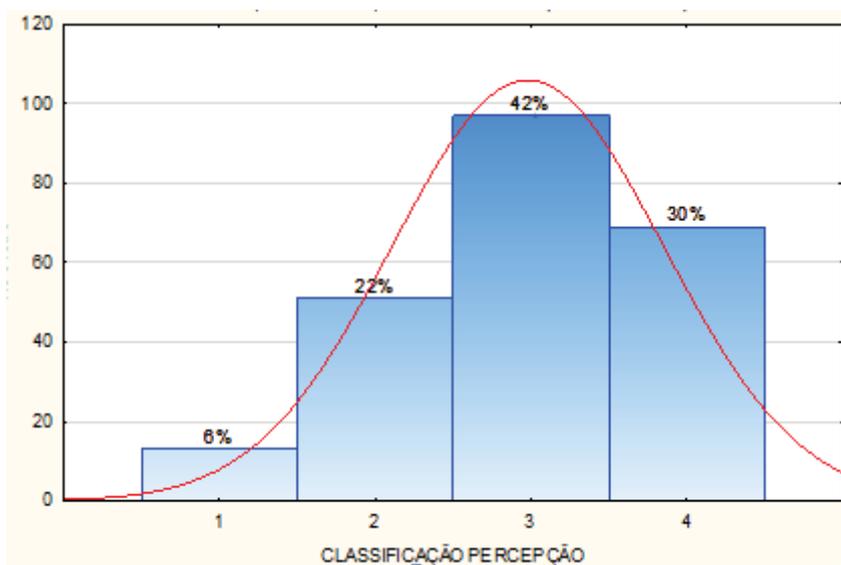


FIGURA 11- GRÁFICO DE FREQUÊNCIAS DAS CLASSES DOS RESULTADOS DE PERCEPÇÃO MUSICAL. SENDO: 1- PROFISSIONAL (27 ACERTOS OU MAIS); 2-BOM (32-36 ACERTOS); 3-MÉDIO (26 A 31 ACERTOS); 4- PROBLEMAS DE PERCEPÇÃO (25 ACERTOS OU MENOS).

Em seu trabalho, Karma (2007) testou a sua metodologia para avaliação da percepção musical com indivíduos finlandeses de 5 à 62 anos, que foram classificados em três grupos diferentes: sem nenhum treinamento musical (grupo 0), quem teve treinamento musical só para hobby (grupo 1) e os músicos profissionais (grupo 2). As médias encontradas foram de 28,6 para o grupo 0; 32,1 para o grupo 1 e 38 para o grupo 2, o que comprovou que os profissionais de música tiveram melhor performance do que os outros grupos (KARMA, 2007). Em nosso trabalho a média encontrada para o teste de percepção foi de  $28,61 \pm 0,32$  que é semelhante a média que Karma encontrou para o grupo 0. Contudo, em nosso estudo a variância foi de 23,64 o que representa um grupo com habilidade musical bem heterogênea, e em sua maioria não são músicos profissionais.

### 6.3 Fluência Verbal

O diagnóstico do álbum articulatorio foi dividido em três variáveis: qualidade vocal (FIGURA 12), articulação (FIGURA 13) e impostação vocal (FIGURA 14). Por serem variáveis qualitativas, as classes definidas e seus respectivos códigos utilizados, encontram-se em formato de tabelas (TABELAS 4 e 5). Para essas três variáveis, a maioria dos participantes do projeto, não apresentaram alteração vocal.

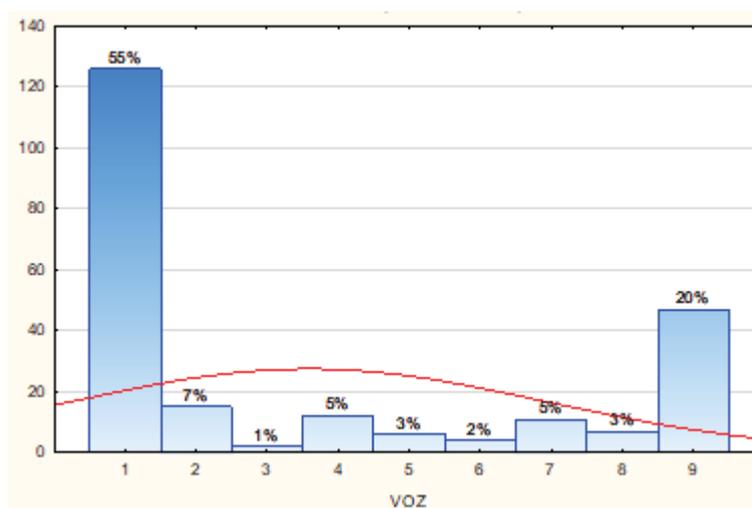


FIGURA 12- GRÁFICO DE QUALIDADE DA VOZ, DE ACORDO COM AS CLASSES DA TABELA 4.

TABELA 4- CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE VOCAL.

VOZ	
NORMAL	1
DISFONICA	2
PIGARRO	3
NASAL	4
AGUDA	5
ALTERAÇÃO TEMPORÁRIA	6
TRÊMULA	7
RÍTMO ACELERADO	8
INTENS. REDUZIDA	9

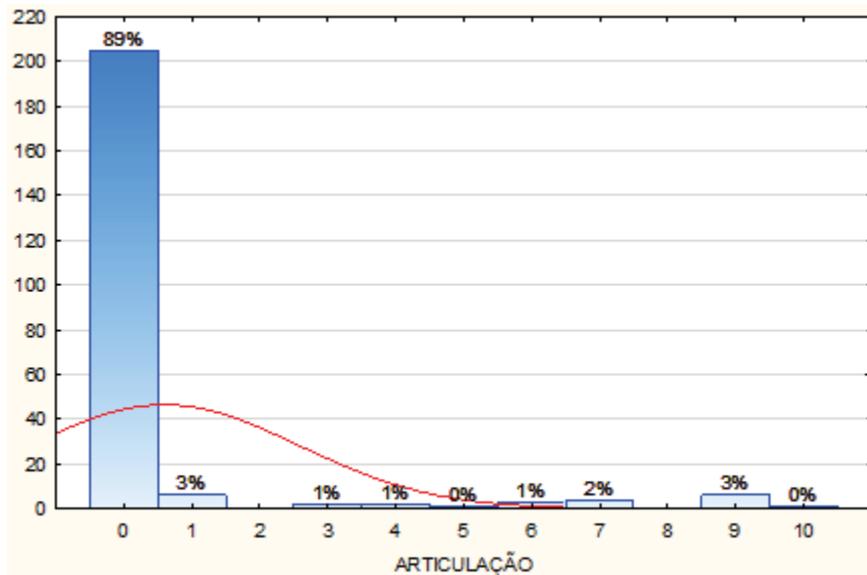


FIGURA 13- GRÁFICO DE ARTICULAÇÃO VOCAL E SUAS FREQUÊNCIAS, CLASSES SEGUNDO A TABELA 5.

TABELA 5- CLASSIFICAÇÃO ARTICULAÇÃO VOCAL.

ARTICULAÇÃO	
SIGMATISMO FRONTAL	1
ESCAPE LATERAL	2
INTERPOSIÇÃO LINGUAL T/D	3
INTERPOSIÇÃO LINGUAL L/N	4
OMISSÃO DE VOGAL INICIAL	5
DISTORÇÃO ʃ	6
TROCA DE SURDO E SONORO	7
DISTORÇÃO {R}	8
DISLALIA	9
DISFLUÊNCIA	10
NADA DETECTADO	0

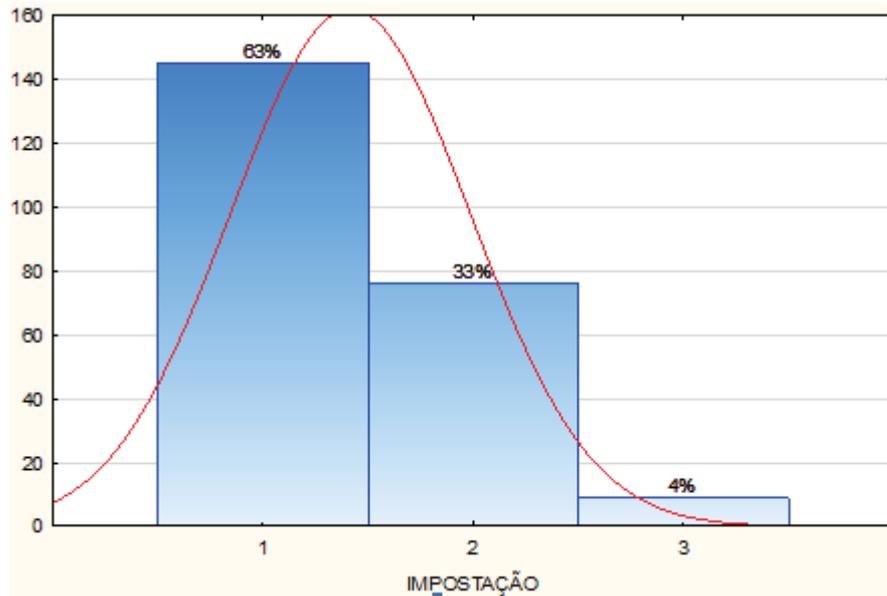


FIGURA 14- GRÁFICO DE FREQUÊNCIA DAS CLASSES DE IMPOSTAÇÃO VOCAL. SENDO 1- BOM; 2- RUIM; 3- EQUILIBRADO.

A capacidade pneumofonoarticulatória foi avaliada através do tempo de emissão das vogais e dos fonemas de /s/ e /j/ em segundos, com sua análise descritiva demonstrada na TABELA 6 e um Box plot (FIGURA 15) de todos esses tempos de emissão.

TABELA 6- ANÁLISE DESCRITIVA DA CAPACIDADE PNEUMOFONOARTICULATÓRIA.

	N	Média	Mediana	Moda	Min	Max	Variância	DP	EP
<b>Emissão do A</b>	230	10,61	10	10	3	24	10,23	3,20	0,21
<b>Emissão do E</b>	230	10,55	10	Múltiplas	4	20	10,90	3,30	0,22
<b>Emissão do I</b>	230	11,52	11	12	4	23	14,72	3,84	0,25
<b>Emissão do O</b>	230	11,33	11	12	3	25	15,76	3,97	0,26
<b>Emissão do U</b>	230	11,91	12	12	3	40	20,87	4,57	0,30
<b>Emissão do /s/</b>	230	13,21	12	10	2	35	38,14	6,18	0,41
<b>Emissão do /j/</b>	230	10,73	10	10	2	26	17,88	4,23	0,28

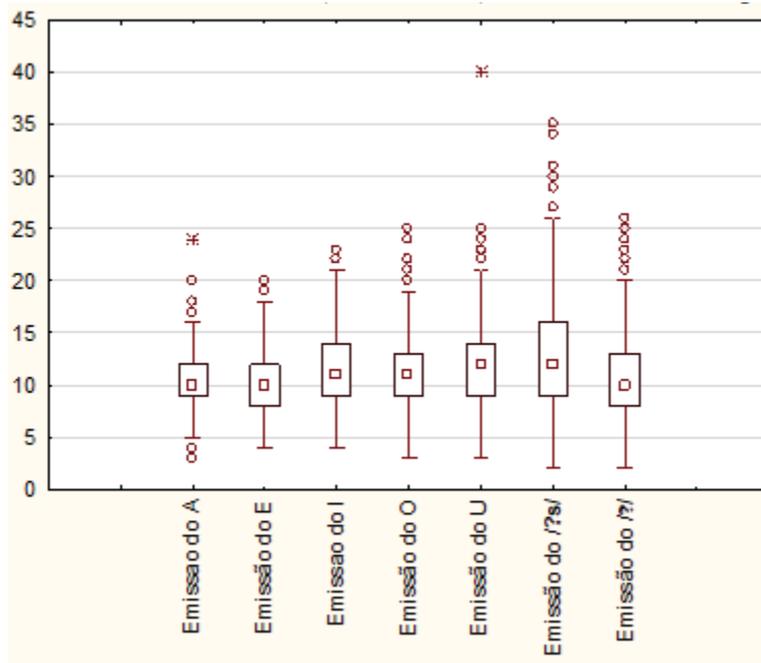


FIGURA 15- GRÁFICO BOX PLOT DO TEMPO DE EMISSÃO DO /A/; /E/; /I/; /O/; /U/; /S/; /Σ/, RESPECTIVAMENTE. NESTE GRÁFICO A MEDIANA É REPRESENTADA PELO PONTO NO MEIO DO QUADRADO DA DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS E OS PONTOS DISCREPANTES SÃO AQUELES FORA DA LINHA DE AMPLITUDE DE VARIAÇÃO. O "\*" REPRESENTA PONTOS EXTREMOS.

#### 6.4 Genotipagens

As genotipagens para os SNPs aqui estudados com suas respectivas frequências alélicas e genotípicas, e o p do equilíbrio de Hardy-Weinberg (H.W.) se encontram na TABELA 7. 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 7- FREQUENCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DOS SNPS DO PRESENTE ESTUDO.

GENE	SNP	ALELOS	FREQ. ALELICA	GENOTIPOS	FRE. GENOTÍPICA	VALOR DE P
FOXP2	rs7784315	C	0,12	CC	0,01	0,5754
		T	0,88	TC	0,22	
				TT	0,77	
FOXP2	rs7799109	C	0,14	CC	0,02	0,6912
		T	0,86	CT	0,24	
				TT	0,74	
AVPR1A	rs3021529	A	0,11	AA	0,02	0,2532
		G	0,89	GA	0,18	
				GG	0,80	
AVPR1A	rs10877969	C	0,16	CC	0,03	0,5781
		T	0,84	CT	0,25	
				TT	0,72	
SLC6A4	rs140701	C	0,55	CC	0,30	0,8898
		T	0,45	CT	0,49	
				TT	0,21	
SLC6A4	rs4583306	A	0,57	AA	0,32	0,9045
		G	0,43	GA	0,49	
				GG	0,18	
ITGB3	rs15908	A	0,57	AA	0,32	0,6358
		C	0,43	CA	0,50	
				CC	0,17	
ITGB3	rs4642	A	0,70	AA	0,49	0,8993
		G	0,30	AG	0,42	
				GG	0,09	
COMT	rs4680	A	0,45	AA	0,17	0,0527
		G	0,55	GA	0,56	
				GG	0,27	
DRD2	rs1076560	A	0,19	AA	0,02	0,0525
		C	0,81	CA	0,34	
				CC	0,64	
DRD4	rs3758653	C	0,22	CC	0,03	0,2244
		T	0,78	CT	0,37	
				TT	0,60	

A TABELA 8 representa as comparações entre as frequências alélicas das populações europeia (EUR) e CEU (GENOMES, 2017) com a população da amostra deste estudo, também está apresentado o valor de p do Qui quadrado em relação a amostra populacional aqui estudada. Houve valores significativos para os

polimorfismos (*SNPs*) rs7799109 e para o rs15908, valores estes interpretados como diferentes das frequências encontradas para os mesmos *SNPs* tanto em relação a população do CEU como da população do EUR. Mesmo sendo a população da região sul do Brasil muito semelhante geneticamente a população europeia, pode 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 a população brasileira (RUIZ-LINARES *et al.*, 2014). Dos dois *SNPs* citados anteriormente, só 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 parecida com a deste trabalho (qui quadrado comparando trabalho de Mariath e nossos dados – valor de  $p=0,69$ ), sendo 60% para o alelo A e 40% para o alelo C (MARIATH *et al.*, 2017).

TABELA 8 – COMPARAÇÃO ENTRE AS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DA AMOSTRA DO PRESENTE ESTUDO COM AMOSTRAS CEU E EUR.

GENE	SNP	ALELOS	AUTOR	CEU	EUR
FOXP2	rs7784315	C	57 (12%)	14 (7%)	92 (9%)
		T	403 (88%)	184 (93%)	914 (91%)
		<b>valor p*</b>		0,06	0,056
	rs7799109	C	63 (14%)	14 (7%)	95 (9%)
		T	397 (86%)	184 (93%)	911 (91%)
<b>valor p</b>			<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	
AVPR1A	rs3021529	A	52 (11%)	23 (12%)	121 (12%)
		G	408 (89%)	175 (88%)	885 (88%)
		<b>valor p</b>		0,91	0,69
	rs10877969	C	72 (16%)	24 (12%)	132 (13%)
		T	388 (84%)	174 (88%)	874 (87%)
<b>valor p</b>			0,29	0,19	
SLC6A4	rs140701	C	251 (55%)	123 (62%)	594 (59%)
		T	209 (45%)	75 (38%)	412 (41%)
		<b>valor p</b>		0,08	0,11
	rs4583306	A	261 (57%)	124 (63%)	595 (59%)
		G	197 (43%)	74 (37%)	411 (41%)
<b>valor p</b>			0,18	0,44	
ITGB3	rs15908	A	264 (57%)	133 (67%)	636 (63%)
		C	196 (43%)	65 (33%)	370 (37%)
		<b>valor p</b>		<b>0,02</b>	<b>0,03</b>
	rs4642	A	323 (70%)	143 (72%)	714 (71%)
		G	137 (30%)	55 (28%)	292 (29%)
<b>valor p</b>			0,6	0,77	
COMT	rs4680	A	206 (45%)	92 (46%)	503 (50%)
		G	254 (55%)	106 (54%)	503 (50%)
		<b>valor p</b>		0,69	0,06
DRD2	rs1076560	A	87 (19%)	28 (14%)	151 (15%)
		C	373 (81%)	170 (86%)	855 (85%)
		<b>valor p</b>		0,17	0,06
DRD4	rs3758653	C	100 (22%)	37 (19%)	200 (20%)
		T	360 (78%)	161 (81%)	806 (80%)
		<b>valor p</b>		0,44	0,41

\* Valores significativos em negrito.

### 6.5 Frequências alélicas e medianas das variáveis de interesse

As variáveis quantitativas foram divididas em dois grupos: acima e abaixo da mediana (conforme a TABELA 3). Em seguida, foram realizadas as comparações

entre as frequências alélicas dos dois grupos, representadas nas TABELAS 9,10 e 11. De todas elas, somente na variável melódica o valor de p foi significativo para o polimorfismo rs1076560 (C>A) do gene *DRD2* (TABELA 10), que significa que as frequências alélicas para o alelo A, entre os que tiveram percepção melódica acima da mediana (valor igual a 6) foram maiores significativamente em relação as frequências alélicas para o mesmo alelo na percepções melódicas inferiores ao valor da mediana. Tal análise pode sugerir a influencia do SNP rs1076560 (C>A) na percepção melódica, onde a presença do alelo A pode estar favorecendo a característica de percepção melódica. Contudo, tais análises de frequência, não levaram em consideração variáveis que poderiam estar interferindo no resultado, o que é corrigido através de análises de regressões, realizadas mais adiante.

Quarto e colaboradores (2017) estudaram tal variante e sua influencia no processamento emocional e de humor dependendo do som do ambiente. Nesse estudo eles verificaram que indivíduos com genotipo CC para o rs1076560 tinham melhor pontuação nos testes de humor quando em exposição a musica, enquanto que aqueles que tinham genotipo CA tinham pontuações piores quando expostos a barulho. Também encontraram que quando expostos a fotos de rostos intimidadores com fundo musical, os indivíduos com genotipo CA tinham maior atividade da região prefrontal do cérebro, o que os autores explicam como resultado de aumento na quantidade de dopamina no cérebro induzida pela musica (QUARTO *et al*, 2017). Tal achado corrobora e justifica o fato do alelo A estar favorecendo, em nosso estudo, a percepção melódica, ao aumentar a atividade da região prefrontal do cérebro, que está envolvida no processamento musical (QUARTO *et al*, 2017; PERRONE-CAPANO *et al*,2017).

TABELA 9- COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIAS ALÉLICAS ACIMA E ABAIXO DA MEDIANA PERCEPÇÃO (29).

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

<i>DRD4</i>	rs3758653	ACIMA	C	0,21	0,9725
			T	0,79	
		ABAIXO	C	0,22	
			T	0,78	

TABELA 10 - 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		
<i>FOXP2</i>	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		
<i>AVPR1A</i>	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		
<i>SLC6A4</i>	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		
<i>ITGB3</i>	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	<b>0,0495</b>
			C	0,78	
		ABAIXO	A	0,15	
			C	0,85	
<i>DRD4</i>	rs3758653	ACIMA	C	0,22	0,9725
			T	0,78	
		ABAIXO	C	0,22	
			T	0,78	

TABELA 11 - 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	

## 6.6 Regressões

Como visualizado anteriormente, a exceção do SNP rs1076560, não houve diferença na frequência alélica acima e abaixo da mediana das variáveis relacionadas à percepção musical. Foram então realizadas análises de regressão para investigação de associação, corrigindo a influencia de outras variáveis. Para tanto foram construídos dois modelos de regressão múltipla para cada variável dependente. A primeira regressão, para definir o modelo adequado de regressão a ser utilizado, incluiu todas as variáveis independentes com potencial de influencia 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 e codominante foram testados. Devido ao numero reduzido de homozigotos para o alelo menos frequente, não foi possível realizar as regressões para o modelo recessivo. A seguir, são mostrados os modelos de regressão que melhor se ajustaram aos dados, em formato de TABELAS (TABELAS 12-19, 21-24), os modelos não utilizados podem ser visualizados no apêndice 3.

## 6.6.1 Regressões percepção musical

### 6.6.1.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica

TABELA 12 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO MUSICAL.

Regressão para a variável dependente: Percepção musical R= ,45820244 R <sup>2</sup> = ,20994947 R <sup>2</sup> ajustado= ,14312928 F(17,201)=3,1420 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			29,44534	2,694233	10,92902	0
Idade	-0,168788	0,065398	-0,214	0,082913	-2,58096	0,010565
Sexo	0,173279	0,06668	1,81534	0,698571	2,59865	0,010052
Área	-0,020028	0,066292	-0,12952	0,428699	-0,30212	0,762874
Escolaridade do PAI	0,07938	0,072826	0,31176	0,286023	1,09	0,277019
Escolaridade da MÃE	0,029835	0,074999	0,11908	0,299339	0,39781	0,691196
rs1076560	-0,065868	0,064934	-0,61592	0,607186	-1,01438	0,31162
rs10877969	0,035074	0,081532	0,32619	0,758259	0,43018	0,667523
rs140701	-0,045055	0,149067	-0,3115	1,030609	-0,30225	0,762776
rs15908	0,051301	0,100449	0,365	0,714697	0,51071	0,610113
rs3021529	0,064603	0,082358	0,67642	0,862319	0,78442	0,433718
rs3758653	0,007345	0,064799	0,064	0,564662	0,11334	0,909871
rs4583306	0,026713	0,149058	0,18838	1,051177	0,17921	0,857952
rs4642	-0,028671	0,100042	-0,21617	0,754286	-0,28659	0,774721
rs4680	-0,024336	0,064585	-0,1812	0,480895	-0,37681	0,706716
rs7784315	0,202169	0,233867	2,15908	2,497596	0,86446	0,388365
rs7799109	-0,327791	0,234754	-3,42755	2,454712	-1,39632	0,16416
exp musical	0,292179	0,064828	0,24649	0,054689	4,50702	0,000011

TABELA 13 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL).

Regressão para variável dependente: Percepção musical R= ,43310584 R <sup>2</sup> = ,18758067 R <sup>2</sup> ajustado= ,16868720 F(5,215)=9,9283 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			29,34174	2,313196	12,6845	0
Idade	-0,16834	0,06206	-0,21375	0,0788	-2,71259	0,007216
Sexo	0,172133	0,062364	1,80338	0,653365	2,76014	0,006277
Escolaridade do PAI	0,100464	0,06202	0,39463	0,243616	1,61988	0,106724
rs7799109	-0,12329	0,061851	-1,28382	0,644067	-1,99329	0,047493
exp musical	0,275571	0,061911	0,23261	0,05226	4,45107	0,000014

No modelo de interação codominante, foi significativa a influencia da idade, sexo (gênero), experiência musical e do polimorfismo rs7799109 na percepção musical. Para o polimorfismo rs7799109 (T>C), localizado em uma região de íntron

do gene *FOXP2*, a maior média encontrada foi para o genótipo TT de  $28,98 \pm 0,37$ , enquanto que as médias dos genótipos CC e CT foram  $25,50 \pm 1,32$  e  $27,79 \pm 0,68$ , respectivamente.

Tal polimorfismo foi correlacionado à ativação cerebral do córtex frontal esquerdo durante a leitura (PINEL et al., 2012). Tezcan (2017) estudou a influência do rs7799109 em um grupo de crianças para relacionar o espectro autista com domínio de “mão” (destro, canhoto ou ambidestro). A questão proposta pelos autores é devida ao fato de que crianças autistas são mais propensas a não serem destros (podendo ser canhotas ou ambidestras), e aos déficits de linguagem serem associados a essa característica, de “não destro”, em autistas. Após ajustes para a população do estudo, Tezcan encontrou que em crianças hispânicas autistas, o genótipo TT para o rs7799109 era mais frequente, além deste genótipo também estar associado a característica de “não destro” em crianças autistas. E mesmo não sendo significativo, ela verificou uma tendência de associação entre o alelo C e crianças autistas brancas (TEZCAN, 2017).

Ao contrario de Tezcan (2017), onde o genótipo TT para o rs7799109 foi relacionado a uma característica de déficit de linguagem, em nosso estudo o genótipo TT do rs7799109 teve melhor performance no teste de musicalidade de Karma, ou seja, melhor percepção auditiva (TEZCAN, 2017). É interessante encontrar um gene fortemente relacionado à linguagem na literatura (*FOXP2*), em nosso estudo aparecer como influência sobre a percepção musical. O que corrobora para a teoria destes dois processos cognitivos (musica e linguagem) terem vias de processamento em comum (PERETZ, 2009).

Quanto às outras variáveis que se mostraram significativas na regressão com a percepção musical, estão a idade, o sexo e a experiencia musical. Na idade, quem estava abaixo da mediana de idade (22 anos) teve em média maior pontuação,  $28,98 \pm 0,51$ , no teste Karma, do que aqueles que estavam acima da mediana da idade que tiveram de  $28,31 \pm 0,41$  pontos no teste de Karma. Nas mulheres a média no teste de percepção musical foi  $27,82 \pm 0,37$ , enquanto que a média para os homens foi  $30,30 \pm 0,58$ . Quanto à experiência musical dividimos a amostra em dois grupos, aqueles que não tinham nenhuma experiência musical (grupo 0) e aqueles que responderam sim para as seguintes perguntas (grupo 1): saber ou não tocar um

instrumento; se esse instrumento era de corda, piano, sopro, percussão ou canto; se estudava sozinho ou com professor; tempo de estudo em anos; e se parou de estudar ou ainda estuda musica. O grupo 0 teve média de  $27,18 \pm 0,36$  no teste de Karma, enquanto que o grupo 1 teve média de  $30,4 \pm 0,51$  no teste de percepção.

Em nosso estudo quem era mais novo e do sexo masculino pontuou mais no teste de percepção musical de Karma, assim como quem teve alguma experiência musical também teve pontuação maior. A influencia deste ultimo já era esperada, justamente pela memória musical que é criada ao ter aula e se dedicar a musica. O perfil de homens e indivíduos mais jovens se manteve com significância para todas as variáveis de percepção musical (melódica e rítmica inclusive). A influência do sexo masculino pode ser explicada pela diferença anatômica do cérebro de homens e de mulheres. Em homens, há uma maior relação massa branca/ massa cinza do que em mulheres, e essa grande quantidade de massa branca pode indicar melhor mielinização, que resulta em rápida transmissão neural, importante para percepção de mudanças espectrais rápidas. Também já foram documentadas as vantagens dos homens em relação ao processamento temporal e distinção de altura de sons (KEMPE *et al*, 2012). Quanto a idade, pode ser explicado o fato de mais jovens terem conexões cerebrais mais rápidas do que mais velhos, devido a deterioração, conforme um estudo em ratos avaliando o cortex auditivo (MENDELSON, RICKETTS, 2001).

TABELA 14 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO MELÓDICA.

Regressão para variável dependente: Percepção Melódica R= ,52403737 R²= ,27461517 R² ajustado= ,21326421 F(17,201)=4,4761 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			8,75675	1,185559	7,38617	0
<b>Idade</b>	-0,236109	0,062664	-0,13747	0,036485	-3,76786	0,000216
<b>Sexo</b>	0,111316	0,063893	0,53555	0,307396	1,74221	0,083001
<b>Área</b>	-0,004323	0,063521	-0,01284	0,188643	-0,06805	0,945811
<b>Escolaridade do PAI</b>	-0,055016	0,069782	-0,09923	0,12586	-0,78839	0,431396
<b>Escolaridade da MÃE</b>	0,063396	0,071864	0,1162	0,13172	0,88217	0,378741
<b>rs1076560</b>	0,033781	0,06222	0,14506	0,267184	0,54293	0,587781
<b>rs10877969</b>	-0,001544	0,078124	-0,00659	0,333661	-0,01976	0,984251
<b>rs140701</b>	0,126221	0,142837	0,40075	0,453505	0,88368	0,377927
<b>rs15908</b>	-0,048682	0,09625	-0,15907	0,314492	-0,50578	0,613562
<b>rs3021529</b>	0,00201	0,078915	0,00966	0,379451	0,02546	0,97971
<b>rs3758653</b>	-0,034234	0,06209	-0,137	0,248471	-0,55136	0,581999
<b>rs4583306</b>	-0,11047	0,142827	-0,35776	0,462555	-0,77345	0,440163
<b>rs4642</b>	0,001312	0,095861	0,00454	0,331913	0,01369	0,989092
<b>rs4680</b>	-0,099789	0,061885	-0,34122	0,211611	-1,61248	0,108426
<b>rs7784315</b>	0,191309	0,224092	0,93825	1,099032	0,85371	0,394284
<b>rs7799109</b>	-0,239054	0,224942	-1,14793	1,080162	-1,06274	0,289176
<b>exp musical</b>	0,403982	0,062118	0,15651	0,024065	6,50348	0

TABELA 15 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL)

Regressão para variável dependente: Percepção melódica R= ,51226462 R²= ,26241504 R² ajustado= ,24595109 F(5,224)=15,939 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			8,636198	0,962657	8,97121	0
<b>Idade</b>	-0,22592	0,057976	-0,13283	0,034086	-3,89684	0,000129
<b>Sexo</b>	0,115881	0,058381	0,559899	0,282076	1,98492	0,048373
<b>rs4680</b>	-0,12365	0,057915	-0,42281	0,19803	-2,13506	0,033842
<b>rs7799109</b>	-0,05692	0,05775	-0,26481	0,268679	-0,9856	0,325391
<b>exp musical</b>	0,414701	0,057942	0,162814	0,022748	7,15716	0

Para a variável quantitativa percepção melódica no modelo de interação codominante houve influencia de idade, sexo (gênero), o polimorfismo rs4680 (gene *COMT*) e experiencia musical. O genótipo GG  $6,83 \pm 0,27$  do SNP rs4680 (G>A) teve maior média na percepção melódica, enquanto que os genótipos GA e AA tiveram média de  $6,34 \pm 0,21$  e  $6,33 \pm 0,34$ , respectivamente.

O polimorfismo rs4680 resulta na troca do aminoácido valina por metionina (também conhecido como Val158Met) 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 que o alelo A codifica para o aminoácido metionina. O polimorfismo (Met/Met) leva à diminuição da atividade enzimática de COMT (MATSUZAKA *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.

Em um estudo de 2017, Matsuzaka e colaboradores, ao estudarem grupo controle e pacientes de esquizofrenia em população brasileira, verificaram que além dos pacientes terem tido uma performance pior do que o controle em testes cognitivos, viram que aqueles que carregavam o polimorfismo (Met/Met) tinham um melhor desempenho do que os que não tinham o polimorfismo (Val/Val) (MATSUZAKA *et al.*, 2017).

Em outro estudo Landi e colaboradores (2013) notaram que indivíduos caucasianos Met/Met para o polimorfismo rs4680 tinham um melhor desempenho em atividades que avaliavam habilidades relacionadas a leitura, e também percebeu uma maior ativação do hemisfério frontal esquerdo do cérebro em relação a indivíduos Val/Val (LANDI *et al.*, 2013).

Contudo, em um estudo com a população chinesa, Wang 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 pode-se dar pela interação entre genes envolvidos no sistema dopaminérgico, cujas frequências variam de população para população (WANG *et al.*, 2013).

Mariath e colaboradores (2017) não encontraram 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 que em nosso estudo, o rs4680 se mostrou significativo ( $p=0,034$ ), com o genotipo GG

(Val/Val) tendo melhor performance na parte melódica do teste de musicalidade Karma do que os outros dois genótipos.

O teste de IMTAP é um teste de musicoterapia que traça o perfil de cada indivíduo, e serve para acompanhar sua evolução. O mesmo pode avaliar dez domínios comportamentais e funcionais (musicalidade, comunicação expressiva, percepção auditiva, interação social, motricidade ampla e fina, motricidade, oral, cognição, habilidades emocional e sensorial), em seu estudo, Mariath e colaboradores (2017) escolheram a musicalidade, a qual avalia fundamentos, andamento, ritmo, dinâmica, vocal, ouvido absoluto e relativo, criatividade e desenvolvimento de ideias musicais, leitura musical e acompanhamento. O teste IMTAP constituiu-se de três sessões de 60 minutos, onde o musicoterapeuta responsável fazia uma leitura do indivíduo e avaliava os parâmetros anteriormente citados (MARIATH *et al.*, 2017). Comparado com o teste Karma, utilizado em nosso estudo, o IMTAP demanda muito tempo, e é modelo ideal para avaliar amostras menores. Além de ser uma interpretação a partir do musicoterapeuta em relação a musicalidade do indivíduo, enquanto que em nosso estudo a avaliação é diretamente da percepção musical do indivíduo, o que explica a diferença nos resultados obtidos nos dois estudos.

Ukkola e colaboradores (2009) também estudaram o rs4680 em amostra finlandesa, utilizando três testes de musicalidade: Karma, “*Seashore pitch*” e “*Seashore time*” (UKKOLA *et al.*, 2009). Os testes de “*Seashore*” consistem em comparações em pares (altura do som e tempo) das propriedades físicas do som, e são usadas para medir capacidades sensoriais, como a habilidade de detectar pequenas diferenças na altura do tom e duração do mesmo (PULLI *et al.*, 2008). Em seu estudo, Ukkola (2009) encontrou fraca associação do rs4680 com o teste “*Seashore*”, e encontrou associação do alelo Val com a improvisação musical (UKKOLA *et al.*, 2009).

Interessantemente, o resultado do presente estudo foi contrário aos estudos caucasianos citados anteriormente, onde o fenótipo Val/Val apresentava um pior desempenho do que os indivíduos Met/Met (MATSUZAKA *et al.*, 2017; LANDI *et al.*, 2013), mas concordante com melhor desempenho apresentado por chineses Val/Val, e com a improvisação musical do alelo Val na amostra finlandesa (UKKOLA

*et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2013). 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 interação alélica**

TABELA 16 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE PERCEPÇÃO RÍTMICA.

Regressão para variável dependente: Percepção rítmica R= ,40357254 R²= ,16287079 R² ajustado= ,09206882 F(17,201)=2,3004 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			9,44576	1,63784	5,7672	0
Idade	-0,20417	0,067582	-0,11338	0,037532	-3,02102	0,002847
Sexo	0,161213	0,069285	0,7398	0,317947	2,32679	0,020972
Área	-0,09427	0,068395	-0,26702	0,193739	-1,37826	0,169656
Escolaridade do PAI	0,158976	0,074933	0,27349	0,128911	2,12157	0,035098
Escolaridade da MÃE	-0,08799	0,07653	-0,15384	0,133795	-1,14981	0,251589
exp musical	0,111041	0,066483	0,04103	0,024567	1,67021	0,096434
rs1076560 - dominante	-0,06531	0,066995	-0,28986	0,297337	-0,97484	0,330811
rs10877969 - dominante	0,162041	0,078144	0,77643	0,374435	2,07361	0,03939
rs140701 - dominante	-0,23376	0,12012	-1,09427	0,562305	-1,94605	0,053042
rs 15908 - dominante	0,108479	0,092745	0,49781	0,425602	1,16965	0,243526
rs3021529 - dominante	-0,04205	0,078623	-0,22541	0,421478	-0,53481	0,593372
rs3758653 - dominante	0,046904	0,067108	0,2072	0,296443	0,69894	0,485398
rs4583306-dominante	0,163051	0,122275	0,75102	0,563206	1,33348	0,183883
rs4642-dominante	-0,00813	0,092433	-0,03492	0,397123	-0,08792	0,930026
rs4680-dominante	0,062734	0,0665	0,30373	0,321964	0,94337	0,346622
rs7784315 - dominante	0,243436	0,222973	1,24574	1,14103	1,09177	0,27624
rs7799109-dominante	-0,26883	0,223542	-1,33973	1,114021	-1,20261	0,230541

TABELA 17 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL)

Regressão para variável dependente: Percepção rítmica R= ,39087450 R²= ,15278288 R² ajustado= ,10343042 F(12,206)=3,0958 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			9,7712	1,42728	6,84603	0
Idade	-0,20675	0,066253	-0,11482	0,036793	-3,12067	0,002063
Sexo	0,163381	0,068268	0,74975	0,313277	2,39325	0,017597
Área	-0,09921	0,06769	-0,28102	0,191742	-1,4656	0,144283
Escolaridade do PAI	0,174748	0,073677	0,30063	0,12675	2,3718	0,018623
Escolaridade da MÃE	-0,1034	0,074761	-0,18077	0,130702	-1,38308	0,168138
exp musical	0,10728	0,065127	0,03964	0,024066	1,64726	0,10103
rs10877969 - dominante	0,15042	0,066535	0,72075	0,318808	2,26077	0,024819
rs140701 - dominante	-0,22571	0,118105	-1,05658	0,55287	-1,91109	0,057382
rs 15908 - dominante	0,105543	0,065179	0,48433	0,299105	1,61927	0,106918
rs4583306-dominante	0,148509	0,119948	0,68404	0,552491	1,23811	0,217085
rs7784315 - dominante	0,195088	0,21505	0,99833	1,100484	0,90718	0,365374
rs7799109-dominante	-0,22737	0,216562	-1,13311	1,079234	-1,04992	0,294984

Para a variável quantitativa percepção rítmica no modelo de interação dominante houve influência da idade, sexo (gênero), escolaridade do pai 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  $9,43 \pm 0,23$ , enquanto que aqueles com genótipo TT tiveram média de  $9,33 \pm 0,17$ .

O SNP rs10877969, localizado na região promotora do gene *AVPR1A*, foi estudado por Yang e colaboradores (2010) 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.*, 2010).

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 haplotipo RS1+RS3 (principalmente haplotipo 4 e 5, e haplotipo 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) (MORLEY *et al.*, 2012). Eles estudaram os mesmos microssatélites de Ukkola e colaboradores (2009) e outros SNPs do gene *AVPR1A*, dentre eles o rs10877969 (UKKOLA *et al.*, 2009). 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 contrario 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 (2010), 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 (YANG *et al.*, 2010).

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 influencia 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. O 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 (KEMPE *et al.*, 2012). Tal informação pode ser passada de pai para filho através da combinação de vários genes, 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).

## 6.6.2 Regressões fluência verbal

### 6.6.2.1 Regressões utilizando modelo codominante de interação alélica

TABELA 18 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE IMPOSTAÇÃO VOCAL.

Regressão para variável dependente: IMPOSTAÇÃO R= ,38657851 R²= ,14944294 R² ajustado= ,03926716 F(25,193)=1,3564 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			0,479459	0,372054	1,28868	0,199052
Idade	0,154419	0,069738	0,022813	0,010303	2,21428	0,02798
Sexo	0,114113	0,072045	0,139307	0,08795	1,58392	0,114848
Área	-0,0828	0,070796	-0,06239	0,053349	-1,1695	0,243643
Escolaridade do PAI	-0,01079	0,078594	-0,00494	0,035969	-0,13725	0,890977
Escolaridade da MÃE	0,099658	0,082331	0,04635	0,038291	1,21047	0,22758
VOZ	0,229872	0,074824	0,039403	0,012826	3,07217	0,002432
ARTICULAÇÃO	-0,00418	0,069467	-0,00119	0,019713	-0,0602	0,952062
Emissão do A	0,052751	0,117302	0,009387	0,020873	0,4497	0,653432
Emissão do E	-0,13733	0,132856	-0,02404	0,023261	-1,03369	0,302573
Emissão do I	0,041558	0,141811	0,006215	0,02121	0,29305	0,769797
Emissão do O	0,059081	0,164206	0,008529	0,023705	0,3598	0,719392
Emissão do U	-0,0131	0,139388	-0,00163	0,017393	-0,09394	0,925252
Emissão do /s/	-0,0923	0,104559	-0,00856	0,009691	-0,88276	0,378463
Emissão do /ʃ/	0,070312	0,103901	0,009536	0,014091	0,67673	0,49939
rs1076560	0,041893	0,069548	0,045647	0,075781	0,60235	0,547645
rs10877969	-0,10442	0,088184	-0,11316	0,095567	-1,18412	0,23782
rs140701	-0,11007	0,161994	-0,08868	0,130507	-0,67948	0,497648
rs15908	-0,07779	0,107988	-0,06449	0,089532	-0,72031	0,472206
rs3021529	-0,01346	0,089595	-0,01642	0,109313	-0,15023	0,880741
rs3758653	0,068164	0,070321	0,069215	0,071406	0,96932	0,333601
rs4583306	0,161153	0,162364	0,132429	0,133424	0,99254	0,322176
rs4642	-0,03936	0,108804	-0,03458	0,095592	-0,36173	0,71795
rs4680	0,086217	0,06962	0,074806	0,060405	1,23841	0,21707
rs7784315	0,23976	0,25242	0,298369	0,314125	0,94984	0,34338
rs7799109	-0,17029	0,253096	-0,20749	0,308387	-0,67282	0,501864

TABELA 19 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P<30% NO MODELO INICIAL)

Regressão para variável dependente: IMPOSTAÇÃO R= ,33210501 R²= ,11029374 R² ajustado ,08198490 F(7,220)=3,8961 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			0,46127	0,30441	1,5153	0,13113
Idade	0,16212	0,06494	0,02395	0,00959	2,49629	0,01328
Sexo	0,11069	0,06689	0,13448	0,08126	1,6548	0,09939
Área	-0,08201	0,06586	-0,06221	0,04995	-1,24529	0,21435
Escolaridade da MÃE	0,0827	0,06422	0,0381	0,02959	1,2877	0,19921
VOZ	0,2434	0,06442	0,04146	0,01097	3,77857	0,0002
rs10877969	-0,10484	0,06468	-0,11349	0,07001	-1,62088	0,10648
rs4680	0,08036	0,06393	0,06924	0,05508	1,25701	0,21008

Para a impositação vocal, não houve influencia genética, mas a idade e a qualidade vocal se apresentaram como influenciadoras. Como no diagnostico realizado pela fonoaudióloga a impositação vocal derivou da qualidade vocal, a influencia de uma sobre a outra era esperada. Para analisar como ocorre essa influencia da qualidade vocal sobre a impositação vocal, dividiu-se a impositação em grupo 1 com impositação boa e equilibrada e grupo 2 com impositação ruim; enquanto que a qualidade vocal foi dividida em grupo 1 voz normal e grupo 2 voz alterada. Obteve-se então as seguintes frequências da TABELA 20, onde é possível perceber que a voz classificada como boa e equilibrada na impositação, possuía qualidade vocal normal, enquanto que a impositação ruim, a qualidade vocal encontrava-se alterada.

TABELA 20 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DA IMPOSTAÇÃO E DA QUALIDADE VOCAL.

<b>IMPOSTAÇÃO VOCAL</b>	Voz normal	Voz alterada
Boa e equilibrada	115 (91,27%)	39 (37,5%)
Ruim	11 (8,73%)	65 (62,5%)

A média de idade para a impositação classificada como boa e equilibrada foi de  $23,37 \pm 0,31$  anos, e para a impositação vocal ruim a média de idade foi de  $23,71 \pm 0,43$ . Observa-se aqui que os mais velhos tem tendência a uma piora na impositação vocal, o que pode ser justificado por maior desgaste das cordas vocais com o avanço da idade, justamente pelo seu uso.

O fato dos polimorfismos não serem influenciadores na regressão da impositação vocal pode ser explicado pelo fato de que esta derivou da qualidade vocal (classificações: normal, disfonica, pigarro, nasal, aguda, alteração temporaria devido a gripe, tremula, ritmo acelerado, intensidade reduzida) que também não teve influencia genética em nosso estudo, como verificado mais adiante. Ambas não dependem da parte neurological, mas sim das estruturas vocais do individuo. Rondina (2005) explica que o aparelho fonador para emissão do som produz vibrações nas pregas vocais que variam de individuo para individuo 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, 2005). Já os polimorfismos que escolhemos nesse estudo tem papel principal nas funções neurológicas.

### 6.6.2.2 Regressões utilizando modelo dominante de interação alélica

TABELA 21 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE QUALIDADE VOCAL

Regressão para variável dependente: VOZ R= ,51035671 R²= ,26046398 R² ajustado= ,16466915 F(25,193)=2,7190 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			7,71888	2,57538	2,99718	0,00308
Idade	-0,04162	0,06599	-0,03587	0,05688	-0,6307	0,52898
Sexo	-0,11045	0,06749	-0,78662	0,48066	-1,63655	0,10336
Área	0,04748	0,06626	0,20873	0,29129	0,71656	0,47451
Escolaridade do PAI	-0,03103	0,07332	-0,08284	0,19577	-0,42315	0,67266
Escolaridade da MÃE	0,03919	0,07619	0,10632	0,20672	0,51431	0,60763
IMPOSTAÇÃO	0,19721	0,06524	1,1505	0,38061	3,02281	0,00284
ARTICULAÇÃO	-0,03098	0,06511	-0,05129	0,10778	-0,47585	0,63472
Emissão do A	-0,23817	0,10788	-0,24725	0,11199	-2,20773	0,02844
Emissão do E	-0,1295	0,12368	-0,13227	0,12633	-1,04705	0,29639
Emissão do I	0,10176	0,1306	0,08879	0,11395	0,77917	0,43684
Emissão do O	-0,26969	0,15246	-0,22713	0,1284	-1,76895	0,07848
Emissão do U	0,15102	0,13	0,10993	0,09463	1,16167	0,24681
Emissão do /ʔs/	0,19791	0,09621	0,10701	0,05202	2,05707	0,04102
Emissão do /ʔ/	-0,17749	0,09411	-0,14043	0,07446	-1,886	0,0608
rs1076560 - dominante	-0,07639	0,06496	-0,52615	0,44746	-1,17587	0,24109
rs10877969 - dominante	-0,07402	0,07579	-0,55043	0,56361	-0,9766	0,32999
rs140701 - dominante	-0,04623	0,11652	-0,33584	0,84654	-0,39672	0,69201
rs 15908 - dominante	0,00333	0,09012	0,02369	0,64185	0,03691	0,9706
rs3021529 - dominante	0,05294	0,07698	0,44048	0,64041	0,6878	0,49241
rs3758653 - dominante	0,06389	0,06635	0,43801	0,45488	0,96291	0,3368
rs4583306-dominante	0,0266	0,11957	0,19018	0,85477	0,22249	0,82417
rs4642-dominante	-0,04939	0,09007	-0,32931	0,60056	-0,54834	0,58409
rs4680-dominante	0,1007	0,06582	0,75665	0,49459	1,52986	0,12769
rs7784315 - dominante	-0,108	0,21831	-0,85771	1,73379	-0,49471	0,62137
rs7799109-dominante	0,0886	0,21905	0,68524	1,69418	0,40447	0,68632

TABELA 22 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL)

Regressão para variável dependente: VOZ R= ,48634747 R²= ,23653386 R² ajustado= ,20167239 F(10,219)=6,7850 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			6,26279	1,3809	4,53531	9E-06
<b>Sexo</b>	-0,07418	0,06106	-0,53174	0,43767	-1,21494	0,2257
<b>IMPOSTAÇÃO</b>	0,19579	0,06009	1,15496	0,35445	3,25844	0,0013
<b>Emissão do A</b>	-0,21991	0,09842	-0,22991	0,1029	-2,23436	0,02647
<b>Emissão do E</b>	-0,11714	0,11123	-0,11863	0,11263	-1,05322	0,2934
<b>Emissão do O</b>	-0,23581	0,13954	-0,19863	0,11754	-1,68987	0,09248
<b>Emissão do U</b>	0,14657	0,11868	0,10728	0,08687	1,23495	0,21817
<b>Emissão do /ʔs/</b>	0,20893	0,09104	0,11312	0,04929	2,29499	0,02268
<b>Emissão do /ʔ/</b>	-0,14009	0,08746	-0,11077	0,06916	-1,60162	0,11068
<b>rs1076560 - dominante</b>	-0,05811	0,0601	-0,40372	0,41755	-0,96686	0,33468
<b>rs4680-dominante</b>	0,09933	0,06078	0,74316	0,45472	1,6343	0,10363

Na qualidade vocal, também não houve influencia genética, mas a impostação vocal e o tempo de emissão do /A/ e do /S/ apareceram como variáveis influenciadoras. Quanto a impostação vocal, o fato de uma ter derivado da outra, realmente comprova a influencia que uma tem sobre a outra nas duas regressões, tanto a da impostação vocal como a da qualidade vocal. Para o tempo de emissão do /A/ a voz normal teve média de  $11,57 \pm 0,27$  segundos, enquanto que a alterada teve média de  $9,45 \pm 0,29$  segundos de emissão do /A/. Para o tempo de emissão do /S/, a voz normal teve média de  $13,98 \pm 0,59$  segundos, e a voz alterada teve média de  $12,29 \pm 0,54$  segundos. Percebe-se aqui que a voz normal tem tempo de emissão tanto do /S/ quanto do /A/ maior que os que tinham voz com alterações, logo as alterações vocais estão influenciando negativamente a capacidade pneumofonoarticulatória do indivíduo, o que pode ser explicado pelas alterações vocais variarem de acordo com as estruturas vocais de cada indivíduo (RONDINA, 2005).

TABELA 23 - MODELO INICIAL: VARIÁVEL DEPENDENTE ARTICULAÇÃO VOCAL.

Regressão para variável dependente: ARTICULAÇÃO R= ,31158142 R²= ,09708298 R² ajustado= ---- F(25,193)= ,83007 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			2,09057	1,752054	1,19321	0,234252
<b>Idade</b>	0,026866	0,072968	0,01399	0,037989	0,36819	0,713134
<b>Sexo</b>	0,06861	0,074927	0,29516	0,322336	0,91569	0,360971
<b>Área</b>	0,078599	0,073094	0,20872	0,194102	1,07532	0,283573
<b>Escolaridade do PAI</b>	0,075249	0,080875	0,12136	0,130433	0,93044	0,353308
<b>Escolaridade da MÃE</b>	-0,12578	0,083756	-0,20615	0,137273	-1,50172	0,134805
<b>VOZ</b>	-0,03783	0,07949	-0,02285	0,048016	-0,47585	0,634718
<b>IMPOSTAÇÃO</b>	0,000068	0,073775	0,00024	0,259982	0,00092	0,999266
<b>Emissão do A</b>	-0,07691	0,120572	-0,04823	0,075609	-0,63784	0,524337
<b>Emissão do E</b>	0,005909	0,137052	0,00365	0,084559	0,04311	0,965657
<b>Emissão do I</b>	-0,09649	0,144368	-0,05085	0,07609	-0,66835	0,504706
<b>Emissão do O</b>	0,164217	0,169407	0,08354	0,086182	0,96936	0,333579
<b>Emissão do U</b>	-0,00952	0,144142	-0,00418	0,063384	-0,06601	0,947436
<b>Emissão do /?s/</b>	-0,15972	0,106851	-0,05217	0,0349	-1,49477	0,136607
<b>Emissão do /?l</b>	0,055176	0,104863	0,02637	0,050117	0,52618	0,599371
<b>rs1076560 - dominante</b>	-0,00094	0,072038	-0,0039	0,299725	-0,013	0,989639
<b>rs10877969 - dominante</b>	-0,00106	0,083953	-0,00475	0,377117	-0,01259	0,989971
<b>rs140701 - dominante</b>	-0,02524	0,128794	-0,11076	0,565207	-0,19597	0,844839
<b>rs 15908 - dominante</b>	0,011972	0,09958	0,0515	0,428392	0,12023	0,904428
<b>rs3021529 - dominante</b>	0,027432	0,085136	0,13786	0,427858	0,32221	0,74764
<b>rs3758653 - dominante</b>	<b>-0,14591</b>	<b>0,072738</b>	<b>-0,60422</b>	<b>0,30122</b>	<b>-2,00591</b>	<b>0,046262</b>
<b>rs4583306-dominante</b>	0,019958	0,132133	0,08618	0,570559	0,15104	0,880099
<b>rs4642-dominante</b>	-0,01021	0,099597	-0,0411	0,401149	-0,10246	0,918496
<b>rs4680-dominante</b>	-0,13039	0,072566	-0,5918	0,329367	-1,79677	0,073936
<b>rs7784315 - dominante</b>	-0,31424	0,240313	-1,50753	1,152866	-1,30764	0,192552
<b>rs7799109-dominante</b>	0,348117	0,240845	1,62636	1,125199	1,4454	0,149967

TABELA 24 - MODELO FINAL (REGRESSÃO INCLUINDO AS VARIÁVEIS COM P&lt;30% NO MODELO INICIAL)

Regressão para variável dependente: ARTICULAÇÃO R= ,27762744 R²= ,07707700 R² ajustado= ,04771126 F(7,220)=2,6247 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			<b>2,74896</b>	<b>0,94582</b>	<b>2,90644</b>	<b>0,00403</b>
<b>Área</b>	0,095	0,06542	0,25134	0,17309	1,45213	0,14789
<b>Escolaridade da MÃE</b>	-0,07074	0,06624	-0,1137	0,10645	-1,06806	0,28667
<b>Emissão do /?s/</b>	-0,11023	0,06565	-0,03532	0,02103	-1,67913	0,09455
<b>rs3758653 - dominante</b>	<b>-0,14094</b>	<b>0,06494</b>	<b>-0,56899</b>	<b>0,26219</b>	<b>-2,17016</b>	<b>0,03107</b>
<b>rs4680-dominante</b>	<b>-0,13435</b>	<b>0,06575</b>	<b>-0,59698</b>	<b>0,29215</b>	<b>-2,04341</b>	<b>0,0422</b>
<b>rs7784315 - dominante</b>	-0,27932	0,21784	-1,30739	1,01966	-1,28219	0,20113
<b>rs7799109-dominante</b>	0,31073	0,21824	1,4188	0,99648	1,42381	0,15592

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 alelica. Ao contrario das outras duas variáveis advindas do diagnostico do álbum articulatório (impostação e qualidade vocal), a articulação teve influencia de polimorfismos genéticos deste estudo. Isso se deve à

articulação da fala depender dos órgãos do sistema digestivo (boca, língua, dentes, lábios e mandíbula) que são controlados pelo sistema nervoso mediado primariamente pelo córtex ventral sensorimotor, cuja inervação se projeta para o trato vocal e facial (RONDINA, 2005; BOUCHARD *et al.*, 2013).

A respeito do rs3758653 (T>C) localizado na região promotora do gene *DRD4*, Barral e colaboradores (2017) estudaram a sua influencia em uma amostra de indivíduos europeus mentalmente saudáveis sobre quatro domínios cognitivos: memória episódica, habilidade de raciocínio, vocabulário e velocidade de percepção. E 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 (BARRAL *et al.*, 2017).

Zhao 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 (ZHAO *et al.*, 2015). 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 (ZHANG *et al.*, 2012). O mesmo SNP também foi associado a doença de Alzheimer no estudo de Lin e colaboradores (2012) (LIN *et al.*, 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 genotipo TT e o grupo 2 abrangendo os genótipos CT e CC. As classes de articulação foram agrupadas em dois grupos, os que apresentaram algum problema articulatorio no diagnostico fonoaudiologico, e aqueles que não apresentaram nenhum problema. No grupo 1 (TT) 86,6% não tinham problema articulatorio e 13,8% apresentavam algum problema, enquanto que no grupo 2 (CT + CC) 93,5% não apresentavam problemas articulatorios e 6,5% tiveram algum problema articulatorio identificado. Deste modo, percebe-se a maior frequência de indivíduos genotipo TT com problemas articulatorios, enquanto que os genótipos CT+CC apresentaram menos problemas articulatorios. Isto sugere a influencia do alelo C sobre a articulação vocal de forma positiva, em outras palavras melhorando-a. Influência esta contraria àquela encontrada por Zhang (2012) e por

Barral (2017), onde o alelo T é quem tem influencia positiva nos domínios cognitivos (ZHANG *et al.*, 2012; BARRAL *et al.*, 2017;), o que pode ser explicado justamente pela diferença de processo cognitivo que esta 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 genotipo rs4680 (G>A), do gene *COMT* o mesmo foi dividido em dois grupos sendo o grupo 1 referente ao genotipo GG e o grupo 2 abrangendo os genótipos GA e AA. A articulação também foi agrupada 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 articulatorio, enquanto 92,8% foram classificados como sem problemas articulatorios. Assim, percebe-se a maior frequência de indivíduos genotipo GG com problemas articulatorios, enquanto que os genótipos GA+AA apresentaram menos problemas articulatorios. Isto sugere a influencia do alelo A sobre a articulação vocal de forma positiva, em outras palavras melhorando-a. Tal resultado concorda com os estudos caucasianos citados anteriormente de Matsuzaka (2017) e Landi (2013), onde quem apresenta alelo A (Met) tem melhor performance em testes cognitivos, além da maior ativação do lobo frontal esquerdo no cérebro, região esta correlacionada com a linguagem (MATSUZAKA *et al.*, 2017; LANDI *et al.*, 2013). O efeito aqui encontrado é contrario ao efeito encontrado para a percepção musical (onde o genotipo GG (Val/Val) 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.

## 6.7 Considerações finais

Através de nosso estudo foi possível verificar que não só de fatores genéticos as cognições de percepção musical e fluência verbal sofrem influencias, mas também de outros fatores biológicos, como no caso da estrutura vocal para a impositação e qualidade vocal, e ambientais, como por exemplo a experiência

musical do indivíduo. Esses resultados são concordantes com a complexidade que envolve os estudos cognitivos, pois além desses fatores, percebeu-se que o mesmo polimorfismo pode influenciar de formas distintas em diferentes processos cognitivos, como foi o caso do polimorfismo rs4680.

O presente estudo foi o primeiro estudo envolvendo áreas da linguagem e musicalidade em amostra brasileira. E corrobora para o banco de dados de frequências dos alelos aqui estudados em relação a amostra brasileira. Além de encontrar a influencia de polimorfismos genéticos sobre a fluência verbal e a percepção musical, mostrando também que essas duas variáveis apresentam em seu processamento o envolvimento de genes em comum, como em nosso estudo o gene *COMT*, e comprovado na literatura a influência do gene *FOXP2* sobre a linguagem, e em nosso estudo sua influência sobre a percepção musical.

## 7 CONCLUSÕES

Em nosso estudo buscou-se compreender melhor a influência de polimorfismos genéticos sobre a fluência verbal e a percepção musical. Mesmo escolhendo genes que fossem fortes candidatos para tal correlação, não foi encontrado influência dos genes *ITGB3*, *DRD2* e *SLC6A4*. Ukkola e colaboradores (2009), ao estudarem regiões altamente variáveis de repetições em tandem do gene *SLC6A4*, encontraram fraca associação com o teste Karma, entretanto não encontraram associação de criatividade musical com esse gene, nem associação com o gene *DRD2* em famílias finlandesas (UKKOLA *et al.*, 2009). Como em nossos resultados, Mariath e colaboradores (2017) também não encontraram associação dos genes *ITGB3*, *DRD2* e *SLC6A4* com a musicalidade em seu estudo com IMTAP em amostra brasileira, o que sugere que haja uma diferença na influência de tais genes em diferentes populações (MARIATH *et al.*, 2017).

Todos os polimorfismos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, o que comprova o bom funcionamento das genotipagens. Em relação a população CEU e EUR, somente os SNPs rs7799109 (gene *FOXP2*) e rs15908 (gene *ITGB3*) tiveram diferenças significativas de frequências comparado a essas duas populações.

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.

Na percepção musical os homens, indivíduos mais jovens e com experiência musical anterior tiveram melhor pontuação no teste. O genótipo TT do rs7799109 (gene *FOXP2*, T>C) teve melhor desempenho no teste como um todo (sem as subdivisões melódico e rítmico), o genótipo GG do rs4680 (gene *COMT*, G>A) teve melhor desempenho na parte melódica do teste, e o alelo C do rs10877969 (gene *AVPR1A*, T>C) teve melhor percepção rítmica.

Quanto a fluência verbal, a impostação e qualidade vocal não tiveram influência de polimorfismos genéticos, e uma influenciou a outra, já na articulação o

alelo C do rs3758653 (gene *DRD4*, T>C) e o alelo A do rs4680 (gene *COMT*, G>A) foram associados a melhor articulação.

Neste estudo pode-se verificar a influencia de polimorfismos nos genes *COMT*, *FOXP2* e *AVPR1A* com a percepção musical, e polimorfismos nos genes *DRD4* e *COMT* com a articulação vocal, além da influencia de fatores ambientais e biológicos. Através das diferentes formas como essa influencia se dá, percebe-se a complexidade envolvida em tais habilidades cognitivas, e demonstrou-se aqui a influencia de genes em comum às duas habilidade (percepção musical e fluência verbal), no caso o gene *COMT*, comprovando que tais habilidades tem o envolvimento de genes em comum no seu processamento.

## 8 REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, R. R. Diagnóstico precoce da deficiência auditiva. **Surdez e Deficiência Auditiva: a trajetória da infância à idade adulta**. São Paulo: asa do Psicólogo, 2001.
2. ASHA, American Speech-Language-Hearing Association. What is speech? What is language? 2018. Disponível em: <[https://www.asha.org/public/speech/development/language\\_speech.htm](https://www.asha.org/public/speech/development/language_speech.htm)>. Acesso em: 22 jun. 2018.
3. BACHNER-MELMAN, R.; DINA, C.; ZOHAR, A.H.; et al. AVPR1a and SLC6A4 gene polymorphisms are associated with creative dance performance. **PLoS Genetics**, v. 1, n. 3, p. 394–403, 2005.
4. BARRAL, S.; HABECK, C.G.; GAZES, E.; et al. A dopamine receptor genetic variant enhance perceptual speed in cognitive healthy subjects. **Alzheimers dement (N Y)**, v. 3, n. 2, p. 254-261, 2017.
5. BLUM, K.; SIMPATICO, T.; FEBO, M.; et al. Hypothesizing Music Intervention Enhances Brain Functional Connectivity Involving Dopaminergic Recruitment: Common Neuro-correlates to Abusable Drugs. **Molecular Neurobiology**, p. 1–6, 2016.
6. BOETS, B.; WOUTERS, J.; WIERINGEN, A.V.; GHESQUIÈRE, P. Auditory processing, speech perception and phonological ability in pre-school children at high-risk for dyslexia: A longitudinal study of the auditory temporal processing theory. **Neuropsychologia**, v.45, p. 1608-1620, 2007)
1. BOHANES, P.; YANG, D.; LOUPAKIS, F.; et al. Integrin genetic variants and stage-specific tumor recurrence in patients with stage II and III colon cancer. **Pharmacogenomics J**, v. 15, p.226–234, 2014.
2. BOUCHARD, K.E.; MESGARANI, N.; JOHNSON, K.; CHANG, E.F. Functional organization of human sensorimotor cortex for speech articulation. **Nature**, v.495, p. 327-332, 2013.
3. CAMBRIDGE, U. OF. **Language and Music as Cognitive Systems**. 2007.
4. CARLSTROM, E. L.; SAETRE, P.; ROSENGREN, A.; et al. Association between a genetic variant in the serotonin transporter gene (SLC6A4) and suicidal behavior in patients with schizophrenia. **Behavioral and Brain Functions**, v. 8, n. 1, p. 24, 2012.
5. CLARKE, T.-K.; WEISS, A. R. D.; FERARRO, T. N.; et al. The dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 is associated with opioid addiction. **Annals of human genetics**, v. 78, n. 1, p. 33–39, 2014.
6. DEARY, I.J.; PENKE,L.; JOHNSON, W. The neuroscience of human

- intelligence differences. **Nature Reviews Neuroscience**, v.11, p. 201-211, 2010.
7. DUBUC, B. 2018. Broca's area, Wernicke's area, and other language-processing areas in the brain. Disponível em: <[http://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d\\_10/d\\_10\\_cr/d\\_10\\_cr\\_lan/d\\_10\\_cr\\_lan.html](http://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_10/d_10_cr/d_10_cr_lan/d_10_cr_lan.html)>. Acesso em: 22 jun. 2018.
  8. EICHER, J. D.; POWERS, N. R.; MILLER, L. L.; et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. **Hum Genet**, n. 133, p. 869–881, 2014.
  9. EMANUELE, E.; BOSO, M.; CASSOLA, F.; et al. 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, 2009.
  10. ENSEMBL. 2016. Disponível em: <<http://www.ensembl.org/info/about/publications.html>>. Acesso em: 27 set. 2016.
  11. FALK, D. Hominid Brain Evolution and the Origins of Music. In: WALLIN, NILS; MERKER, BJORN; BROWN, S. (Ed.). **The Origins of music**. [s.l.] Massachusetts Institute of Technology, 2000. p. 504.
  12. GARNER, B. K. **Getting\_to\_got\_It**. Alexandria, Virginia USA: ASCD, 2007.
  13. GENOMES, 1000. **1000 Genomes**. Disponível em: <[http://phase3browser.1000genomes.org/Homo\\_sapiens/Variation/Mappings?db=core;r=11:635899-636899;v=rs3758653;vdb=variation;vf=2376700](http://phase3browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Variation/Mappings?db=core;r=11:635899-636899;v=rs3758653;vdb=variation;vf=2376700)>. Acesso em: 15 set. 2017.
  14. GREEN, A. E.; KRAEMER, D. J.; DEYOUNG, C. G.; et al. A gene-brain-cognition pathway: prefrontal activity mediates the effect of COMT on cognitive control and IQ. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 23, n. 3, p. 552–9, 2013.
  15. HOOGMAN, M.; GUADALUPE, T.; ZWIERS, M. P.; et al. Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, p. 473, p. 1–9, 2014.
  16. HSIUNG, G. R.; KAPLAN, B. J.; PETRYSHEN, T. L.; et al. A Dyslexia Susceptibility Locus (DYX7) Linked to Dopamine D4 Receptor (DRD4) Region on Chromosome 11p15.5. **American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)**, v. 119, p. 112–119, 2004.
  17. JACKENDOFF, R. Parallels and nonparallels between language and music. **Music perception**, v. 26, n. 3, p. 195–204, 2008.
  18. KANDURI, C.; KUUSI, T.; AHVENAINEN, N.; et al. The effect of music

- performance on the transcriptome of professional musicians. **Scientific Reports**, v. 5, p. 9506, 2015.
19. 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.
  20. KEGEL, C. A. T.; BUS, A. G. Links between DRD4, executive attention, and alphabetic skills in a nonclinical sample. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 8, 2012.
  21. KOSHIMIZU, T.; NAKAMURA, K.; EGASHIRA, N.; et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. **Physiological reviews**, v. 92, n. 4, p. 1813–64, 2012.
  22. LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 19, p. 5444, 11 out. 1991.
  23. LAI, C.S.L.; FISHER, S.E.; HURST, J.A.; et al. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. **Nature**, v. 413, p. 519-523, 2001.
  24. LAN, J.; SONG, M.; PAN, C.; et al. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. **J Hum Genet**, v. 54, n. 8, p. 457–460, 2009.
  25. LANDI, N.; FROST, S.J.; MENCI, W.E.; et al. 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.
  26. LIMB, C. J. Structural and functional neural correlates of music perception. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 288, n. 4, p. 435–446, 2006.
  27. LIN, W.Y.; WU, B.T.; LEE, C.C.; et al. Association analysis of dopaminergic variants (COMT, DRD4 and DAT1) WITH Alzheimer's disease. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 26, n. 3, p. 401-410, 2012.
  28. KEMPE, V.; THORESEN, J.C.; KIRK, N.W.; et al. Individual differences in the discrimination of novel speech sounds: effects of sex, temporal processing, musical and cognitive abilities. **PLOS one**, v.7, n.11, 11p., 2012.
  29. MAGALHÃES, R.S. Dislexia - Aspectos neurológicos e evolutivo-maturativos: 2011. Disponível em: <<http://descobreaterapiadafala.blogspot.com/2011/05/dislexia-aspectos-neurolgicos.html>>. Acesso em: 22 jun. 2018.

30. MARIATH, L. M. **Estudo de associação entre variantes nos genes AVPR1A, SLC6A4, ITGB3, COMT, DRD2 e DRD4 e musicalidade em uma amostra de escolares de Porto Alegre, RS**. 2013. 39f. Dissertação (Graduação) - Instituto de Biociencia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
31. MARIATH, L. M.; SILVA, A. M.; KOVALSKI, T. W.; et al. Music genetics research: Association with musicality of a polymorphism in the AVPR1A gene. **Genet. Mol. Biol.**, v. 40, n. 2, p.421-429, 2017.
32. MARQUES, L. Por que algumas musicas nos dão arrepios?-Série fisiologia das sensações. 2018. Disponível em: <<http://www.biomedicinabrasil.com/2018/05/por-que-algumas-musicas-nos-dao.html>>. Acesso em: 22 jun. 2018.
33. MATSUZAKA, C.T.; CHRISTOFOLINI, D.; OTA, V.K.; et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. **Revista brasileira de Psiquiatria**, v.38, n.4, p. 302-308, 2017.
34. MENDELSON, J.R.; RICKETTS, C. Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. **Hearing research**, v.158, n.1-2, p. 84-94, 2001.
35. MOGIL, J. S.; SORGE, R. E.; LACROIX-FRALISH, M. L.; et al. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction. **Nat Neurosci**, v. 14, n. 12, p. 1569–1573, 2011.
36. MOLINO, J. Toward an Evolutionary Theory of Music and Language. In: WALLIN, NILS; MERKER, BJORN; BROWN, S. (Ed.). **The Origins of music**. [s.l.] Massachusetts Institute of Technology, 2000. p. 504.
37. MORRIS, J. C.; HEYMAN, A.; MOHS, R. C.; et al. 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.
38. MORLEY, A.P.; NARAYANAN, M.; MINES, R.; et al. AVPR1A and SLC6A4 Polymorphisms in choral singers and non-musicians: a gene association study. **PLoS One**, v.7, n.2, 7p., 2012.
39. NCBI, National Center for Biotechnology Information. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 22 jun. 2018.
40. NUDEL, R.; NEWBURY, D. F. FOXP2. **Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science**, v. 4, n. 5, p. 547–560, 2013.
41. OCKLENBURG, S.; ARNING, L.; GERDING, W. M.; et al. FOXP2 variation modulates functional hemispheric asymmetries for speech perception. **Brain**

- and Language**, v. 126, n. 3, p. 279–284, 2013.
42. PATEL, A. D. **Language, music, and the brain: a resource-sharing framework 1**. [s.l.] The Neurosciences Institute, 2012.
43. PEARCE, M. Music Cognition and the Cognitive Sciences. **Topics in Cognitive Science**, v. 4, p. 468–484, 2012.
44. PECIÑA, M.; MICKEY, B. J.; LOVE, T.; et al. DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience. **Cortex**, v. 49, n. 3, p. 877–890, 2013.
45. PERETZ, I. Music, language and modularity framed in action. **Psychologica Belgica**, v. 49, n. 2, p. 157–175, 2009.
46. PERETZ, I.; VUVAN, D.; LAGROIS, M. E.; et al. Neural overlap in processing music and speech. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1664, 2015.
47. PERRONE-CAPANO, C.; VOLPICELLI, F.; PORZIO, U. D. Biological bases of human musicality. **Rev. neurosci**, v. 28, n. 3, p. 235-245, 2017.
48. PINEL, P.; FAUCHEREAU, F.; MORENO, A.; et al. Genetic Variants of FOXP2 and KIAA0319 / TTRAP / THEM2 Locus Are Associated with Altered Brain Activation in Distinct Language-Related Regions. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 3, p. 817–825, 2012.
49. PULLI, K.; KARMA, K.; NORIO, R.; et al. Genome-wide linkage scan for loci of musical aptitude in Finnish families: evidence for a major locus at 4q22. **J Med Genet**, v. 45, n. 7, p. 451-456, 2008.
50. QUARTO, T.; FASANO, M. C.; TAURISANO, P.; et al. Interaction between DRD2 variation and sound environment on mood and emotion-related brain activity. **Neuroscience**, v. 341, p. 9–17, 2017.
51. RAMUS, F.; MARSHALL, C. R.; ROSEN, S.; et al. Phonological deficits in specific language impairment and developmental dyslexia: towards a multidimensional model. **Brain**, v. 136, n. 2, p. 630-645, 2013.
52. REBUSCHAT, P.; ROHMEIER, M.; HAWKINS, J. A.; et al. Language and Music as Cognitive Systems. p. 358, 2012.
53. RONDINA, A. G. **Atuação fonoaudiológica na preparação vocal do ator**. 2005. 74f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de artes, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
54. RUIZ-LINARES, A.; ADHIKARI, K.; ACUNA-ALONZO, V.; et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7342 individuals. **PLoS genet**, v. 10, n. 9, 13 p., 2014.

55. SACCONI, S. F.; HINRICHS, A. L.; SACCONI, N.L.; et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 1, p. 36–49, 2007.
56. SALIMPOOR, V. N.; BENOVOY, M.; LARCHER, K.; et al. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. **Nat Neurosci**, v. 14, n. 2, p. 257–262, 2011.
57. SEESJÄRVI, E.; SARKAMO, T.; VUOKSIMAA, E.; et al. The Nature and Nurture of Melody: A Twin Study of Musical Pitch and Rhythm Perception. **Behavior Genetics**, v. 46, n. 4, p. 506–515, 2016.
58. SEQUENOM. **MassARRAY System** United States, 2008.
59. SEQUENOM. **MassARRAY® From target discovery to HTP validating iPLEX® Gold – SNP Genotyping Overview iPLEX® Reagents – SNP Genotyping The iPLEX Assay** United States, 2010.
60. SIMONYAN, K.; HERSCOVITCH, P.; HORWITZ, B. Speech-induced striatal dopamine release is left lateralized and coupled to functional striatal circuits in healthy humans: A combined PET, fMRI and DTI study. **NeuroImage**, v. 70, p. 21–32, 2013.
61. SINGH, A. S.; CHANDRA, R.; GUHATHAKUSTA, S.; et al. Genetic association and gene-gene interaction analyses suggest likely involvement of ITGB3 and TPH2 with autism spectrum disorder (ASD) in the Indian population. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 45, p. 131–143, 2013.
62. STEIN, C. M.; TRUITT, B.; DENG, F.; et al. Association between AVPR1A, DRD2, and ASPM and endophenotypes of communication disorders. **Psychiatric genetics**, v. 24, n. 5, p. 191–200, 2014.
63. STRUG, L. J.; SURESH, R.; FYER, A. J.; et al. Panic Disorder is Associated with the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) But Not the Promoter Region (5-HTTLPR). **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 2, p. 166–176, 2010.
64. TAN, Y. T.; MCPHERSON, G. E.; PERETZ, I.; et al. The genetic basis of music ability. **Frontiers in Psychology**, v.5, p. 1-19, 2014.
65. TEZCAN, A.Z. **Association between hand preference and Autism Spectrum disorder**. 2017. 123f. Tese (Doutorado de filosofia) - Epidemiologia, University of California, Davis, California.
66. TILLMANN, B. Music and Language Perception: Expectations, Structural Integration, and Cognitive Sequencing. **Topics in Cognitive Science**, v. 4, n. 4, p. 568–584, 2012.

67. UKKOLA-VUOTI, L.; OIKKONEN, J.; ONKAMO, P.; et al. 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.
68. UKKOLA, L. T.; ONKAMO, P.; RAIJAS, P.; et al. Musical aptitude is associated with AVPR1A-haplotypes. **PLoS ONE**, v. 4, n. 5, p. 1-10, 2009.
69. VAZ, A. O que a Dopamina e a Serotonina têm a ver com o que comes? 2017. Disponível em: <[https://www.google.com.br/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjBuYiCrOfbAhUITZAKHbl\\_BkkQjB16BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fleafstyle.pt%2F2017%2F02%2F09%2Fdopamina-serotonina-e-o-que-comes%2F&psig=AOvVaw3r4lg\\_XwcZcf\\_grea2wRlu&ust=1529759344560190](https://www.google.com.br/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjBuYiCrOfbAhUITZAKHbl_BkkQjB16BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fleafstyle.pt%2F2017%2F02%2F09%2Fdopamina-serotonina-e-o-que-comes%2F&psig=AOvVaw3r4lg_XwcZcf_grea2wRlu&ust=1529759344560190)>. Acesso em 22 jun. 2018.
70. WANG, T. A hypothesis on the biological origins and social evolution of music and dance. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, n. 30, p. 1–10, 2015.
71. WANG, Y.; LI, J.; CHEN, C.; et al. 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 and behavior**, v. 12, n. 3, p. 323-329, 2013.
72. What is language ? Chapter 1, 21 p., 2018. Disponível em: <[https://www.uio.no/studier/.../linguistics/Chapter%201.\(H05\).pdf](https://www.uio.no/studier/.../linguistics/Chapter%201.(H05).pdf)>. Acesso em 22 jun. 2018.
73. WHYTE, A. **GENETIC AND FUNCTIONAL INTERACTIONS BETWEEN Itgb3 AND Sic6a4 IN MOUSE BRAIN**. 2013. 42f. Tese (Mestrado) - Neuroscience, Vanderbilt University, Tennessee.
74. YANG, S.Y.; CHO, S.-C.; YOO, H.J.; et al. Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of *AVPR1A* and Korean autism spectrum disorders. **Neuroscience letters**, v. 479, n.3, p. 197-200, 2010.
75. ZHANG, K.; ZHANG, M.; HE, H.; et al. A family-based association study of dopamine receptor D4 and mental retardation in Qinba region of China. **Neuroscience letters**, v. 516, p. 1-4, 2012.
76. ZHAO, L.; LIN, Y.; LAO, G.; et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 170, p. 85–90, 2015.

## APENDICES

## APENDICE 1 – Termo de consentimento

### 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 Sguario 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]

**APENDICE 2 - Questionário****0. 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. Costuma ficar rouco?

---

---

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 tem vícios, como cigarro e bebida alcóolica?

---

---

13. Toma algum medicamento?

---

---

14. Costuma ter azia ou refluxo?

---

---

15. Já fez algum exame da região da garganta?

---

16. Já passou pelo 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 que?

---

---

5. Que instrumentos você domina?

---

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

---

---

---

### APENDICE 3

#### Ap 3.1 Percepção musical

##### Ap 3.1.1 Regressão modelo codominante – Percepção Rítmica

##### Modelo inicial – variável dependente percepção rítmica

Regressão para variável dependente: Percepção rítmica R= ,38972789 R²= ,15188783 R² ajustado= ,08015695 F(17,201)=2,1175 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			10,33554	1,222744	8,45274	0
Idade	-0,20937	0,067758	-0,11627	0,037629	-3,08996	0,002285
Sexo	0,149544	0,069087	0,68625	0,317038	2,16457	0,0316
Área	-0,090802	0,068685	-0,25721	0,19456	-1,322	0,187669
Escolaridade do PAI	0,156144	0,075455	0,26862	0,129808	2,06937	0,03979
Escolaridade da MÃE	-0,084096	0,077706	-0,14702	0,135851	-1,08224	0,280442
rs1076560	-0,052631	0,067278	-0,21557	0,275564	-0,78229	0,434966
rs10877969	0,167381	0,084474	0,68186	0,344126	1,98144	0,048905
rs140701	-0,208676	0,154448	-0,63195	0,467729	-1,35111	0,17818
rs15908	0,107076	0,104075	0,33371	0,324356	1,02884	0,304794
rs3021529	-0,049918	0,08533	-0,22894	0,391353	-0,585	0,559205
rs3758653	0,038231	0,067138	0,14593	0,256265	0,56945	0,569689
rs4583306	0,168477	0,154438	0,52043	0,477063	1,09091	0,27662
rs4642	0,00172	0,103653	0,00568	0,342323	0,0166	0,986775
rs4680	0,04207	0,066916	0,13721	0,218248	0,6287	0,530261
rs7784315	0,238812	0,242308	1,11715	1,133503	0,98557	0,325528
rs7799109	-0,26132	0,243228	-1,19691	1,114041	-1,07438	0,283939
exp musical	0,129576	0,067167	0,04788	0,02482	1,92915	0,055121

Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com p<30% no modelo inicial)

Regressão para variável dependente: Percepção Rítmica R= ,36063086 R²= ,13005462 R² ajustado= ,08823032 F(10,208)=3,1095 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			10,49272	1,156014	9,07664	0
Idade	-0,2029	0,066204	-0,11268	0,036766	-3,06484	0,002466
Sexo	0,162517	0,067893	0,74578	0,311559	2,39371	0,017567
Escolaridade do PAI	0,172052	0,074088	0,29599	0,127456	2,32227	0,021186
rs10877969	0,135913	0,066592	0,55367	0,271277	2,04099	0,042515
rs140701	-0,19653	0,150094	-0,59517	0,454543	-1,30938	0,191849
rs4583306	0,159789	0,15091	0,49359	0,466165	1,05884	0,290901
rs7799109	-0,03059	0,066022	-0,14012	0,302394	-0,46338	0,643574
Área	-0,09373	0,067491	-0,2655	0,191179	-1,38876	0,16639
Escolaridade da MÃE	-0,08661	0,075064	-0,15141	0,131232	-1,15379	0,24991
exp musical	0,116338	0,06533	0,04299	0,024141	1,78077	0,07641

### Ap 3.1.2 Regressão modelo dominante – Percepção musical

#### Modelo inicial – variável dependente percepção musical

Regressão para variável dependente: Percepção musical R= ,45820058 R²= ,20994777 R² ajustado= ,14312744 F(17,201)=3,1420 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			30,73669	3,63247	8,46165	0
Idade	-0,16618	0,065654	-0,21069	0,083239	-2,53114	0,012135
Sexo	0,175587	0,067309	1,83952	0,705156	2,60867	0,009772
Área	-0,02182	0,066444	-0,14107	0,429682	-0,32832	0,743013
Escolaridade do PAI	0,08382	0,072796	0,3292	0,285904	1,15144	0,250921
Escolaridade da MÃE	0,037164	0,074347	0,14833	0,296736	0,49988	0,617709
exp musical	0,278799	0,064587	0,2352	0,054486	4,31665	0,000025
rs1076560 - dominante	-0,04567	0,065084	-0,4627	0,659446	-0,70165	0,483711
rs10877969 - dominante	0,063382	0,075915	0,69334	0,830437	0,83491	0,404761
rs140701 - dominante	-0,00795	0,116694	-0,08496	1,247102	-0,06812	0,945755
rs 15908 - dominante	-0,02799	0,090099	-0,29327	0,943918	-0,31069	0,756355
rs3021529 - dominante	0,045434	0,07638	0,55604	0,934771	0,59484	0,552621
rs3758653 - dominante	0,012501	0,065194	0,12607	0,657464	0,19175	0,848132
rs4583306-dominante	-0,03112	0,118787	-0,32727	1,249102	-0,26201	0,793584
rs4642-dominante	-0,00088	0,089796	-0,00864	0,880757	-0,00981	0,99218
rs4680-dominante	-0,00632	0,064603	-0,06987	0,714064	-0,09785	0,922149
rs7784315 - dominante	0,210734	0,216613	2,46195	2,530623	0,97286	0,331791
rs7799109-dominante	-0,33289	0,217165	-3,78734	2,470721	-1,53289	0,126876

### Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com $p < 30\%$ no modelo inicial)

Regressão para variável dependente: Percepção musical $R = ,43262333$ $R^2 = ,18716295$ $R^2$ ajustado = $,16825976$ $F(5,215) = 9,9011$ $p$						
	$b^*$	Erro padrão de $b^*$	$b$	Erro padrão de $b$	$t(201)$	valor de $p$
Intercept			30,66976	2,508319	12,22722	0
Idade	-0,16846	0,062079	-0,2139	0,078824	-2,71364	0,007194
Sexo	0,171116	0,062412	1,79272	0,653865	2,74173	0,006626
Escolaridade do PAI	0,105181	0,061877	0,41316	0,243054	1,69985	0,090605
exp musical	0,277698	0,061915	0,23441	0,052263	4,48518	0,000012
rs7799109-dominante	-0,12125	0,061711	-1,37201	0,698274	-1,96486	0,050718

### Ap 3.1.3 Regressão modelo dominante- Percepção melódica

#### Modelo inicial – variável dependente percepção melódica

Regressão para variável dependente: Percepção melódica $R = ,52725990$ $R^2 = ,27800300$ $R^2$ ajustado = $,21693857$ $F(17,201) = 4,5526$ $p$						
	$b^*$	Erro padrão de $b^*$	$b$	Erro padrão de $b$	$t(201)$	valor de $p$
Intercept			9,55935	1,594679	5,99453	0
Idade	-0,23923	0,062763	-0,13929	0,036542	-3,81162	0,000184
Sexo	0,11431	0,064345	0,54996	0,309568	1,77653	0,077158
Área	-0,01151	0,063518	-0,03419	0,188633	-0,18125	0,856352
Escolaridade do PAI	-0,06272	0,06959	-0,11311	0,125514	-0,90121	0,368556
Escolaridade da MÃE	0,077925	0,071072	0,14283	0,130269	1,09642	0,274207
exp musical	0,396865	0,061743	0,15375	0,02392	6,42774	0
rs1076560 - dominante	0,064964	0,062218	0,30228	0,289501	1,04414	0,297676
rs10877969 - dominante	0,03115	0,072572	0,15648	0,364567	0,42922	0,66822
rs140701 - dominante	0,011362	0,111555	0,05576	0,547486	0,10185	0,918974
rs 15908 - dominante	-0,09717	0,086132	-0,46749	0,414386	-1,12815	0,260601
rs3021529 - dominante	-0,01159	0,073016	-0,06513	0,410371	-0,15871	0,874054
rs3758653 - dominante	-0,02242	0,062323	-0,10381	0,288631	-0,35968	0,719466
rs4583306-dominante	0,01023	0,113555	0,0494	0,548364	0,09008	0,928309
rs4642-dominante	0,011753	0,085841	0,05294	0,386658	0,13692	0,891234
rs4680-dominante	-0,08522	0,061758	-0,43255	0,313479	-1,37982	0,169175
rs7784315 - dominante	0,139105	0,207073	0,74631	1,110961	0,67177	0,502503
rs7799109-dominante	-0,19572	0,207602	-1,0226	1,084663	-0,94278	0,346925

### Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com $p < 30\%$ no modelo inicial)

Regressão para variável dependente: Percepção melódica R= ,51857691 R²= ,26892201 R² ajustado= ,24566044 F(7,220)=11,561 p

	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			8,799932	1,225555	7,18037	0
<b>Idade</b>	-0,22397	0,058776	-0,13113	0,034413	-3,81059	0,00018
<b>Sexo</b>	0,121114	0,058924	0,58322	0,283744	2,05544	0,041017
<b>Escolaridade da Mãe</b>	0,059122	0,058053	0,107973	0,10602	1,01842	0,309599
<b>exp musical</b>	0,391097	0,058797	0,152973	0,022998	6,65168	0
<b>rs1076560 - dominante</b>	0,075959	0,058659	0,354669	0,273891	1,29493	0,196703
<b>rs 15908 - dominante</b>	-0,0878	0,057951	-0,4213	0,278068	-1,51508	0,131186
<b>rs4680-dominante</b>	-0,08867	0,058321	-0,4477	0,29447	-1,52034	0,12986

### Ap 3.2 Fluência Verbal

#### Ap 3.2.1 Regressão modelo codominante – Qualidade vocal

Modelo inicial – variável dependente qualidade vocal

Regressão para variável dependente: VOZ R= ,49953814 R²= ,24953835 R² ajustado= ,15232830 F(25,193)=2,5670 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			8,0653	1,96352	4,10757	5,9E-05
Idade	-0,04589	0,06625	-0,03955	0,0571	-0,69271	0,48933
Sexo	-0,11569	0,0676	-0,82392	0,48144	-1,71137	0,08862
Área	0,04511	0,06666	0,19833	0,29303	0,67681	0,49934
Escolaridade do PAI	-0,02362	0,07381	-0,06306	0,19706	-0,31999	0,74932
Escolaridade da MÃE	0,03691	0,07758	0,10013	0,2105	0,47569	0,63484
IMPOSTAÇÃO	0,20282	0,06602	1,18322	0,38514	3,07217	0,00243
ARTICULAÇÃO	-0,046	0,06517	-0,07616	0,10788	-0,70593	0,48108
Emissão do A	-0,236	0,10893	-0,24499	0,11308	-2,16659	0,03149
Emissão do E	-0,13897	0,12474	-0,14194	0,12741	-1,11405	0,26664
Emissão do I	0,08861	0,13308	0,07731	0,11612	0,66582	0,50632
Emissão do O	-0,23725	0,15335	-0,19981	0,12914	-1,54715	0,12347
Emissão do U	0,15738	0,13044	0,11456	0,09496	1,20649	0,22911
Emissão do /?s/	0,18673	0,09749	0,10097	0,05271	1,91535	0,05693
Emissão do /ʒ/	-0,17884	0,09686	-0,1415	0,07664	-1,84641	0,06636
rs1076560	-0,04623	0,06531	-0,29387	0,41512	-0,70791	0,47986
rs10877969	-0,01488	0,08313	-0,09404	0,52555	-0,17894	0,85817
rs140701	-0,12443	0,15208	-0,5848	0,71478	-0,81816	0,41428
rs15908	-0,0003	0,10157	-0,00143	0,49128	-0,00292	0,99767
rs3021529	0,02399	0,08415	0,17072	0,59893	0,28504	0,77592
rs3758653	0,04163	0,06615	0,24662	0,39184	0,62938	0,52984
rs4583306	0,09324	0,15275	0,447	0,7323	0,6104	0,54231
rs4642	-0,05894	0,10215	-0,3021	0,52356	-0,57701	0,56461
rs4680	0,03631	0,0656	0,18379	0,33206	0,55349	0,58057
rs7784315	-0,13721	0,23745	-0,99612	1,72388	-0,57784	0,56405
rs7799109	0,09813	0,23791	0,69751	1,69115	0,41245	0,68047

Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com p<30% no modelo inicial)

Regressão para a variável dependente: VOZ R= ,47367574 R²= ,22436871 R² ajustado= ,19629156 F(8,221)=7,9911 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			7,07584	1,01093	6,99937	0
Sexo	-0,08255	0,06087	-0,59176	0,43635	-1,35614	0,17644
IMPOSTAÇÃO	0,19973	0,05979	1,17817	0,3527	3,34041	0,00098
Emissão do A	-0,19762	0,09796	-0,20661	0,10241	-2,01745	0,04486
Emissão do E	-0,13778	0,11091	-0,13953	0,11231	-1,24229	0,21545
Emissão do O	-0,24609	0,13986	-0,2073	0,11781	-1,75957	0,07987
Emissão do U	0,15999	0,11884	0,11711	0,08699	1,34625	0,1796
Emissão do /?s/	0,20164	0,09126	0,10917	0,04941	2,20955	0,02816
Emissão do /ʒ/	-0,14327	0,087	-0,11328	0,06879	-1,64681	0,10102

Ap 3.2.2 Regressão modelo dominante - Impostação

### Modelo inicial – variável dependente impostação vocal

Regressão para variável dependente: IMPOSTAÇÃO R= ,37476251 R²= ,14044694 R² ajustado= ,02910587 F(25,193)=1,2614 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			0,397551	0,486037	0,81794	0,414398
Idade	0,142867	0,070473	0,021107	0,010411	2,02726	0,044011
Sexo	0,116768	0,07278	0,142547	0,088849	1,60438	0,110265
Área	-0,07206	0,071342	-0,0543	0,05376	-1,01006	0,313729
Escolaridade do PAI	-0,01436	0,079079	-0,00657	0,036191	-0,18162	0,85607
Escolaridade da MÃE	0,091072	0,081935	0,042356	0,038107	1,11153	0,267725
VOZ	0,229216	0,075829	0,039291	0,012998	3,02281	0,002844
ARTICULAÇÃO	0,000065	0,070232	0,000018	0,01993	0,00092	0,999266
Emissão do A	0,070521	0,117656	0,012549	0,020936	0,59938	0,54962
Emissão do E	-0,12799	0,133403	-0,02241	0,023356	-0,95945	0,338534
Emissão do I	0,049843	0,140976	0,007455	0,021085	0,35355	0,724059
Emissão do O	0,011489	0,165689	0,001659	0,023919	0,06934	0,94479
Emissão do U	-0,01937	0,140633	-0,00242	0,017548	-0,13772	0,890609
Emissão do /?s/	-0,0753	0,104715	-0,00698	0,009706	-0,71908	0,472962
Emissão do /?l/	0,058831	0,102299	0,007979	0,013874	0,57509	0,565903
rs1076560 - dominante	0,061175	0,070148	0,072228	0,082822	0,87208	0,384248
rs10877969 - dominante	-0,07685	0,081726	-0,09796	0,104174	-0,94034	0,348218
rs140701 - dominante	-0,03107	0,125655	-0,03869	0,15648	-0,24723	0,804995
rs 15908 - dominante	0,014587	0,097157	0,017808	0,118607	0,15014	0,88081
rs3021529 - dominante	-0,05739	0,082986	-0,08184	0,118347	-0,6915	0,49008
rs3758653 - dominante	0,080817	0,071469	0,094971	0,083986	1,13079	0,259547
rs4583306-dominante	0,068081	0,128836	0,083422	0,157866	0,52844	0,597804
rs4642-dominante	-0,09984	0,096913	-0,11411	0,110765	-1,03018	0,304215
rs4680-dominante	0,072431	0,071201	0,09329	0,091706	1,01728	0,310296
rs7784315 - dominante	0,215379	0,234996	0,293205	0,319911	0,91652	0,360537
rs7799109-dominante	-0,16126	0,235973	-0,21379	0,312838	-0,68338	0,495189

### Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com p<30% no modelo inicial)

Regressão para variável dependente: IMPOSTAÇÃO R= ,29561982 R²= ,08739108 R² ajustado= ,06683682 F(5,222)=4,2517 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
Intercept			0,3591	0,31322	1,14649	0,25283
Idade	0,16428	0,06506	0,02427	0,00961	2,52513	0,01226
Sexo	0,10345	0,06546	0,12568	0,07953	1,58032	0,11546
Escolaridade da MÃE	0,0743	0,06443	0,03423	0,02968	1,15323	0,25006
VOZ	0,24251	0,06486	0,04131	0,01105	3,73919	0,00024
rs3758653 - dominante	0,03907	0,06422	0,04521	0,07432	0,60833	0,54359

### Ap 3.2.3 Regressão modelo codominante – Articulação vocal

### Modelo inicial – variável dependente articulação vocal

Regressão para variável dependente: ARTICULAÇÃO R= ,29456980 R²= ,08677137 R² ajustado= ---- F(25,193)=,73352 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			1,13183	1,361958	0,83103	0,406984
<b>Idade</b>	0,016201	0,073164	0,00843	0,038091	0,22144	0,824984
<b>Sexo</b>	0,071301	0,07496	0,30674	0,322478	0,95118	0,3427
<b>Área</b>	0,083927	0,073369	0,22287	0,194834	1,14389	0,254086
<b>Escolaridade do PAI</b>	0,065816	0,081304	0,10615	0,131125	0,8095	0,419223
<b>Escolaridade da MÃE</b>	-0,11863	0,085206	-0,19443	0,139649	-1,39224	0,165451
<b>VOZ</b>	-0,05598	0,079303	-0,03382	0,047903	-0,70593	0,48108
<b>IMPOSTAÇÃO</b>	-0,00449	0,074586	-0,01582	0,262839	-0,0602	0,952062
<b>Emissão do A</b>	-0,11106	0,121347	-0,06964	0,076095	-0,91523	0,361215
<b>Emissão do E</b>	0,012656	0,138042	0,00781	0,08517	0,09168	0,927045
<b>Emissão do I</b>	-0,0645	0,146902	-0,03399	0,077425	-0,43906	0,661109
<b>Emissão do O</b>	0,148165	0,169871	0,07538	0,086417	0,87222	0,38417
<b>Emissão do U</b>	-0,01561	0,144431	-0,00686	0,063511	-0,10806	0,914063
<b>Emissão do /?s/</b>	-0,14622	0,10805	-0,04776	0,035291	-1,3533	0,177543
<b>Emissão do /?l</b>	0,049965	0,107728	0,02388	0,051487	0,46381	0,643308
<b>rs1076560</b>	-0,00382	0,072132	-0,01466	0,276973	-0,05293	0,957846
<b>rs10877969</b>	0,055409	0,09162	0,21161	0,349898	0,60476	0,546046
<b>rs140701</b>	-0,09838	0,167908	-0,2793	0,476695	-0,5859	0,558625
<b>rs15908</b>	0,045675	0,111998	0,13345	0,327225	0,40782	0,683856
<b>rs3021529</b>	-0,01959	0,092832	-0,08421	0,399135	-0,21099	0,833115
<b>rs3758653</b>	<b>-0,14488</b>	<b>0,072295</b>	<b>-0,51842</b>	<b>0,258696</b>	<b>-2,00398</b>	<b>0,04647</b>
<b>rs4583306</b>	0,071857	0,168589	0,20809	0,488213	0,42622	0,67042
<b>rs4642</b>	-0,05675	0,112706	-0,17571	0,348945	-0,50354	0,615157
<b>rs4680</b>	-0,0536	0,072322	-0,16388	0,221131	-0,74111	0,459526
<b>rs7784315</b>	-0,28662	0,261352	-1,25695	1,146142	-1,09668	0,274147
<b>rs7799109</b>	0,317301	0,261567	1,36244	1,123126	1,21308	0,226583

Modelo final (Regressão incluindo as variáveis com p<30% no modelo inicial)

Regressão para variável dependente: ARTICULAÇÃO R= ,23006757 R²= ,05293109 R² ajustado= ,03160071 F(5,222)=2,4815 p						
	b*	Erro padrão de b*	b	Erro padrão de b	t(201)	valor de p
<b>Intercept</b>			<b>1,257147</b>	<b>0,51605</b>	<b>2,4361</b>	<b>0,015635</b>
<b>Área</b>	0,112458	0,065418	0,297542	0,173084	1,71906	0,086997
<b>Escolaridade da MÃE</b>	-0,08313	0,066465	-0,13361	0,106822	-1,25077	0,212337
<b>Emissão do /?s/</b>	-0,10278	0,065798	-0,03293	0,021082	-1,56209	0,119691
<b>rs3758653</b>	<b>-0,14712</b>	<b>0,065586</b>	<b>-0,51758</b>	<b>0,230731</b>	<b>-2,24322</b>	<b>0,02587</b>
<b>rs7784315</b>	0,020451	0,066176	0,087901	0,284427	0,30904	0,757578