

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

**PROSÓDIA AFETIVA E POLIMORFISMO FUNCIONAL 5-
HTTLPR EM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU DE AUTISTAS**

Carla Monteiro Girodo

Belo Horizonte

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CARLA MONTEIRO GIRODO

**PROSÓDIA AFETIVA E POLIMORFISMO FUNCIONAL 5-
HTTLPR EM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU DE AUTISTAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia Bioquímica e Molecular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientador: Humberto Correa

Suporte Financeiro: CNPq e FAPEMIG

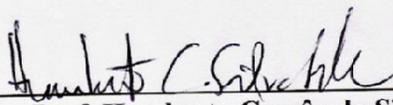
Belo Horizonte

2007

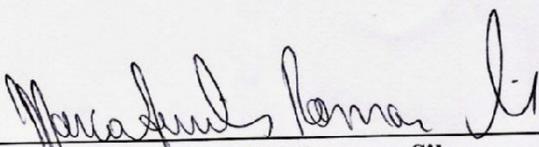
Carla Monteiro Girodo

Prosódia afetiva e polimorfismo funcional 5-httlpr em parentes de primeiro grau de autistas

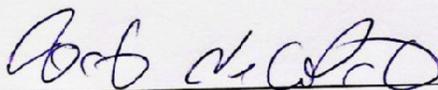
**Dissertação defendida e aprovada, em 15 de fevereiro de 2007, pela
Banca Examinadora constituída pelos professores:**



Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho (Orientador)



Prof. Marco Aurélio Romano Silva



Prof. Rodrigo Nicolato

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de maneiras diferentes, contribuíram para este trabalho:

Ao meu orientador, professor Dr. Humberto Correa, pelo exemplo de compromisso, seriedade, honestidade e competência. Por estar ao meu lado sempre, quando mais precisei, por acreditar em mim, muito obrigada.

Ao Prof Dr Marco Aurélio Romano Silva, que muito me ensinou e incentivou, meus sinceros agradecimentos.

Aos professores do Departamento de Farmacologia Bioquímica e Molecular:

Ao Prof Dr. Marcus Vinícius Gómez, pela forma sincera de ensinar.

Ao Prof Dr. Luiz Armando de Marco, por ter me acolhido e possibilitado meus estudos.

Ao Prof Dr. Marco Antônio Máximo Prado, pelos questionamentos sempre pertinentes que me levaram a reflexões muito importantes.

À Dra. Wolfanga Lentz, pela qual tenho muita admiração; espero poder usufruir mais de seus valiosos conhecimento no futuro.

À Dra. Maila, pela convivência, amizade, apoio real e moral quando eu mais precisei. Pelos divertidos momentos que tornaram esta etapa mais fácil e feliz, muito obrigada.

Ao Dr. Leandro Malloy Diniz, meu grande amigo de todas horas, muito obrigada, pelo apoio incondicional, pelo exemplo de dedicação.

Ao Dr. Wellington Borges Leite, que me mostrou que existem vários e bons caminhos, pelo incentivo, motivação, amizade.

Ao Dr. Rodrigo Nicolato, pela amizade, disponibilidade, confiança, incentivo e grandes risadas.

Ao Dr. Hélio Lauar, por me ter aberto as portas do Hospital de Ensino Instituto Raul Soares da forma mais gentil, possibilitando nosso estudo.

Ao Prof Dr César Reis, pelas contribuições técnicas essenciais, por me ensinar e estar sempre disponível. Na verdade, por me ensinar tudo que sei sobre a análise acústica da fala, meus sinceros agradecimentos.

À Dra. Maria Helena Roscoe e à AMA-BH, pelo apoio desde o início da pesquisa e pelos valiosos encaminhamentos.

Ao Dr. Walter Camargos, pela disponibilidade em nos ajudar.

À Camilla Caram, pela competência.

Aos alunos de pós-graduação e de iniciação científica do laboratório de

Farmacologia Bioquímica e Molecular: ao Gustavo Silveira, pela paciência e disponibilidade de passar os finais de semana no laboratório; ao Célio pelos ensinamentos, ao(s) Bruno(s) pela atenção e cordialidade, à Fabiana, pela gentileza.

Aos membros da APAPE, pela disponibilidade em participar como sujeitos da pesquisa.

Às amigas fonoaudiólogas Tânia Chaves, Luciana Mendonça, Luciana Azevedo, Cristina Ribeiro, Silvia Campanha, Luciana Ulhôa, Juliana Nunes, Patricia Valente, pelo apoio e incentivo.

Aos Drs Paulo Mellilo, Rogério Beato, Carolina Gama Cabral, Antônio Lúcio Teixeira Júnior, João Vinícius Salgado.

A toda equipe do Laboratório de Fonética – UFMG.

Aos meus colegas da FEAD, do CRFa e da Medmater.

Aos meus amigos e alunos, pela compreensão.

Aos parentes de autistas que participaram deste estudo, pela disponibilidade.

Às secretárias Sônia Mara e Iraídes, pelo apoio e auxílio.

Ao Bruno Serra, pela enorme ajuda.

À minha família.

“Nossa honestidade, nós, espíritos livres [...] cuidemos de que por honestidade, não nos tornemos santos e enfadonhos! A vida não é curta demais, para nela ainda-se enfadar? Seria preciso acreditar na vida eterna [...].”

Friedrich.Nietzsche

RESUMO

A expressão da prosódia carrega, além do conteúdo lingüístico, informações sobre as intenções do falante e seu estado emocional. A variação da frequência fundamental da fonação (F_0), duração, intensidade, velocidade de fala podem estar envolvidas na expressão emocional de um falante. O autismo é um distúrbio do comportamento de início precoce e de curso crônico; alterações da prosódia afetiva têm sido freqüentemente identificadas como uma das características dessa doença. O polimorfismo do transportador de serotonina (5HTTLPR) tem sido associado tanto ao autismo quanto a alterações do processamento emocional.

Este trabalho procurou associar as habilidades da expressão da prosódia emocional em parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo, comparando-os com um grupo controle, constituído de pessoas sem qualquer diagnóstico psiquiátrico pessoal ou em seus familiares de primeiro grau. Além disso, procurou-se correlacionar os parâmetros acústicos da prosódia com as freqüências genótípicas do 5HTTLPR.

Os parentes de primeiro grau de autistas apresentaram emissão com maior duração, menor intensidade e maior taxa de elocução em relação aos controles na emoção raiva e utilizaram a frequência fundamental usual mais baixa na emoção nojo. Os portadores de pelo menos um alelo S do 5-HTTLPR, independentemente de serem parentes de autistas ou controles, apresentaram menor variação na frequência fundamental em relação às emoções medo e susto. Essas alterações se referem às emoções negativas em que há recrutamento dos corpos amigdalóides para sua expressão. Os achados a partir deste estudo apontam para futuras pesquisas em que avaliações da prosódia afetiva possam ser utilizadas como um fenótipo intermediário em estudos genéticos do autismo e também de outros transtornos neuro-psiquiátricos que cursam com comprometimentos da linguagem e do processamento emocional.

Palavras-chave: Emoções; Transportador de serotonina (5HTTLPR); Autismo; Prosódia afetiva; Fenótipo intermediário; Linguagem não-verbal.

ABSTRACT

Prosody expression carries, beyond the linguistic content, information about speaker's intention and emotion. Variation in pitch variables (such as F_0 mean, F_0 range, F_0 standard deviation, and pitch contour), speech rate and intensity differences may play a role in speaker's emotional expression. Autism is a complex and pervasive neurodevelopmental disorder, and deficits in both affective prosodic and pragmatic ability have been considered one of the autism's core symptoms. The promoter region polymorphism's (5-HTTLPR) of the serotonin transporter gene (SLC6A4) has long been studied as a potential candidate gene in autism and has also been connected to emotional processing.

The objective of this study was to assess the abilities of expressive emotional prosody in autism's healthy relatives and healthy controls, without personal or familiar psychiatric disturbances. We also studied the connections between affective prosody and the 5-HTTLPR genotypic frequencies.

There were significant differences between the autism's relative's affective prosody and controls on a range of acoustical measures. Autism's relatives spoke with less intensity, longer duration on expressions of anger, and showed a lower F_0 mean on expressions of disgust. The participants that have at least one S allele of 5-HTTLPR, no matter if they were autism's relatives or controls, showed highest F_0 minimum, lowest F_0 maximum and different F_0 standard deviation on expressions of fear and less F_0 variation on expressions of surprise. These characteristics are associated with negative emotions; recruit the amygdale for their expression. Our findings suggest the need of future researches in which affective prosody's assessment could be used as an intermediate phenotype in autism's genetic studies. Other neuropsychiatric disorders that also show disturbances on emotional processing and on language should be researched as well.

Key-words: Emotions; Serotonin transporter (5HTTLPR); Autism; Affective prosody; Endophenotype; Non-verbal language.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1: Representação gráfica da curva de F_0 (A - em azul) em relação ao tempo da emissão.31
- FIGURA 2: Representação gráfica da curva de intensidade (B - em verde) em relação ao tempo da emissão.....33
- FIGURA 3: Representação gráfica das curva de F_0 (B - em azul) e de intensidade (C - em amarelo) em relação ao tempo da emissão.....33
- FIGURA 4: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em controles83
- FIGURA 5: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em casos83
- FIGURA 6: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção medo em portadores do genótipo SS ou LS.....84
- FIGURA 7: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em portadores do genótipo LL.....84

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Freqüência genotípica do 5httlpr em parentes de primeiro grau de autistas e controles sadios (p= 0,345).....	39
GRÁFICO 2: Freqüência genotípica entre parentes de primeiro grau de autistas e controles agrupados em ss/sl e ll (p=0,665).....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Teste de Qui-quadrado para casos e controles em relação às variáveis sexo, idade, estado civil, escolaridade e situação empregatícia, uso de medicamento, doenças clínicas associadas.	38
TABELA 2 Média das idades entre casos e controles e segundo o genótipo	38
TABELA 3 História de suicídio em familiares de primeiro grau entre casos e controles, e segundo o genótipo	39
TABELA 4 Comparação dos correlatos acústicos da emissão neutra entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	41
TABELA 5 Comparação dos correlatos acústicos da emoção medo ente parentes de primeiro grau de autistas e controles	42
TABELA 6 Comparação dos correlatos acústicos da emoção raiva entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	43
TABELA 7 Comparação dos correlatos acústicos da emoção nojo entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	44
TABELA 8 Comparação dos correlatos acústicos da emoção alegria entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	45
TABELA 9 Comparação dos correlatos acústicos da emoção tristeza entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	45
TABELA 10 Comparação dos correlatos acústicos da emoção susto entre parentes de primeiro grau de autistas e controles	46
TABELA 11 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão neutra segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	47
TABELA 12 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão medo segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	48
TABELA 13 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão raiva segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	49
TABELA 14 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão nojo segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	49
TABELA 15 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção alegria segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	50
TABELA 16 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção tristeza segundo o genótipo (LL versus LS + SS).	50
TABELA 17 Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção susto segundo o genótipo (LL versus LS + SS)	51

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina ou 5-hidroxitriptamina
5-HTT	Transportador de serotonina
5-HTTLPR	Polimorfismo funcional do transportador de serotonina
AACD	aminoácido descarboxilase
AMA-BH	Associação e Amigos dos Autistas de Belo Horizonte
APAPE	Associação de Pais e Amigos de Pessoas Especiais
CID-10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
dB	deciBel
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DSM-III	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 3. ed.
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 4. ed.
EN2	ENGRAILED, localizado no cromossomo 7 e envolvido no desenvolvimento cerebelar
F ₀	Freqüência fundamental
F ₀ DP	Desvio padrão da freqüência fundamental
F ₀ max	Freqüência fundamental máxima
F ₀ média	Média da freqüência fundamental
F ₀ min	Freqüência fundamental mínima
FHEMIG	Fundação Hospitalar de Minas Gerais
fMRI	Ressonância funcional magnética
Hz	Hertz
ISRS	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
kHz	Kilohertz
L	Variante alélica longa do 5-HTTLPR
MAOA	Monoamina oxidase A
MINI	Mini Interview Neuropsychiatry International
°C	graus Celsius
PCR	Reação de polimerase em cadeia
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RELN	Gene REELIN
RNA	Ácido ribonucleico
S	Variante alélica curta do 5-HTTLPR
s	Segundos
SLC6A4	Gene do transportador de serotonina
SNC	Sistema nervoso central
TID	Transtornos invasivos do desenvolvimento
TPH	5-hidroxitriptofano pela triptofano hidroxilase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 A linguagem e a prosódia	15
1.2 Autismo, linguagem e prosódia afetiva	17
1.3 Autismo e genética	19
1.4 A prosódia afetiva seria um endofenótipo no autismo?	21
1.5 Serotonina, 5-HTTLPR e emoções	22
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Participantes	29
4.1.1 Recrutamento e características dos parentes de primeiro grau de autistas	29
4.1.2 Recrutamento e características dos controles	30
4.1.3 Materiais e procedimentos	30
4.1.3.1 Avaliação de prosódia	30
4.1.3.2 Avaliação molecular	34
4.1.4 <i>Análise estatística</i>	35
5 RESULTADOS	37
5.1 Descrição e pareamento da amostra	37
5.1.1 Parentes de primeiro grau de autistas	37
5.1.2 Controles	37
5.2 <i>Comparação entre os parâmetros acústicos da prosódia afetiva entre parentes biológicos de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo e um grupo controle</i>	40
5.3.1 <i>Comparação entre os parâmetros acústicos da prosódia afetiva com o polimorfismo 5-HTTLPR</i>	46
5.3.1.1 Genótipo (SS+LS) versus Genótipo LL	46
5.3.1.2 Genótipo SS versus Genótipo LS versus Genótipo LL	51
5.3.3 <i>Comparação entre os genótipos e os grupos estudados</i>	51
6 DISCUSSÃO	53
6.1 Descrição e pareamento da amostra	53
6.1.1 Caracterização da amostra e comparação entre variáveis de pareamento ...	53
6.2 Comparação dos achados acústicos entre parentes de primeiro grau de autismo e controles	55
6.3 Comparação dos achados acústicos entre portadores do genótipo (SS e LS) e portadores do genótipo LL	58
7 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	77

GLOSSÁRIO.....	85
-----------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

1.1 A linguagem e a prosódia

A linguagem humana é uma função superior complexa e fundamental para o desenvolvimento da civilização como a conhecemos. Para a adequada expressão da linguagem humana vários aspectos são necessários, mas aqui serão focados dois: as vocalizações e a fala. As vocalizações são parâmetros sonoros audíveis, percebidos pelo ouvinte em decorrência do movimento de órgãos fonoarticulatórios - pregas vocais, laringe, faringe, palato mole, mandíbula, lábios e língua. (KENT; READ, 1992). A vocalização encontra-se presente desde o nascimento e se apresenta de diversas formas, como o grito, o choro, o riso e os sons da fala. A fala, outro componente fundamental da linguagem humana, é uma seqüência coordenada de vocalizações e, do ponto de vista estritamente motor, depende da atividade coordenada de setenta a oitenta músculos respiratórios, laríngeos, faríngeos, palatais e orofaciais. (DAVIS *et al.*, 1996). Mas a fala não é apenas um ato motor e traz, consigo, informações lingüísticas (sintaxe, semântica) e pragmáticas (estado emocional do falante, intenção etc).

Grande parte das variações da fala dependem de propriedades físicas da vocalização. Dessa forma, o sinal de fala carrega, além do conteúdo lingüístico, informações sobre as intenções do falante e seu estado emocional, os quais os ouvintes são capazes de perceber. A natureza da produção da fala e do aparato vocal humano permitem várias formas de expressão não-lingüísticas. A variação da frequência fundamental da fonação (F_0) e seus padrões prosódicos, as características da fonte glótica, assim como os detalhes articulatórios podem estar envolvidos na expressão emocional de um falante. (CRYSTAL, 1969; PROTOPAPAS; LIEBERMAN, 1997; SWERTS; VELDHUIS, 2001). Os parâmetros prosódicos da fala podem ser classificados nos níveis fonológico, físico e fonético. O nível fonológico corresponderia à representação abstrata da entonação e evidencia a competência lingüística do falante. O nível físico corresponde aos níveis acústico (F_0 , intensidade, duração e componentes espectrais dos sons), fisiológico (movimento dos músculos laríngeos, pressão subglótica e movimentos articulatórios)

e perceptivo (melodia, força e duração percebidas). O nível fonético compreende a entonação, que é o resultado da associação entre os níveis fonológico e físico. (HIRST; DI CRISTO, 1998).

A execução do comportamento fonatório humano, tanto o reflexo quanto o aprendido, demanda níveis de complexidade que excedem os encontrados em qualquer outra espécie e, para alguns autores, esse conjunto, em associação a outras funções da linguagem, seria o sistema mais avançado encontrado no organismo humano (FAWCUS, 2001; JÜRGENS, 2002a).

A fala pode ser dividida lingüisticamente em dois domínios, quais sejam, segmental e suprasegmental. Os aspectos segmentais da fala incluem a organização, sequenciamento e produção dos sons da fala de um indivíduo. O termo suprasegmental refere-se a todos os outros aspectos do sinal de fala que modulam o significado e dá ao indivíduo uma identidade única. Suprasegmental é freqüentemente usado como sinônimo do termo prosódia, isso porque a prosódia é o componente mais importante desse domínio lingüístico e se refere à proeminência relativa ou ênfase a várias unidades dentro do sinal sonoro como mudanças na variação melódica das unidades de fala que conferem a entonação, o ritmo e os padrões de duração. (PAUL *et al.*, 2005). Em um senso mais estrito, entretanto, define-se a prosódia, de acordo com Leitman *et al.* (2005), como a habilidade de reconhecer, compreender e produzir significado afetivo assim como semântico baseado na entonação, ênfase e padrões rítmicos das emissões vocais. Para o estudo da prosódia, pode-se classificá-la de diversas maneiras, como: expressiva e compreensiva; afetiva e semântica, de acordo com o objetivo do estudo. A prosódia expressiva é a habilidade de expressar emoção e/ou outras informações em uma declaração, e a compreensiva é a habilidade de reconhecer emoção e identificar, entre outras coisas, a intenção do falante numa emissão. A prosódia afetiva é a habilidade de detectar e declarar afeto e inferir emoção; a prosódia semântica se refere à habilidade de diferenciar significado, como, por exemplo, diferenciar as palavras pára e Pará. (LEITMAN *et al.*, 2005).

A prosódia afetiva (ou prosódia emocional) tem um papel primordial na manifestação das atitudes e emoções do falante e, talvez, seja uma das mais importantes funções da entonação, sendo muito relevante para comunicação interpessoal. (REIS, 1984; HAMMERSCHMIDT; JURGENS, 2007). As variações da prosódia afetiva, quando presentes e harmonicamente expressas, fornecem os

componentes melódicos e rítmicos da fala. Logo, uma mesma frase dita com diferentes emoções (raiva, alegria, tristeza, nojo, medo, susto etc) soa de forma diferente, mostrando que a informação na fala é codificada não somente em seus componentes verbais, semânticos, ou segmentais, mas também por um componente do estado emocional do falante. Do ponto de vista acústico, a prosódia é composta pela covariação no tempo da altura melódica (frequência fundamental – F_0), intensidade (amplitude da onda), duração e pausa. (STEPHENS; NICKERSON; ROLLINS, 1983; MITCHELL *et al.*, 2003). A análise acústica de F_0 está associada positivamente a julgamentos subjetivos de indicadores de emoção, e falantes que não podem variar a F_0 são incapazes de transmitir sua emoção, com acurácia, aos ouvintes. (MONNOT *et al.*, 2003).

Paul Ekman, em 1976, propôs o conceito de emoções básicas, que inclui: tristeza, nojo, susto, alegria, raiva e medo. Tais emoções preenchem os seguintes critérios: apresentam sinais universais distintos, reconhecidos transculturalmente; fisiologia distinta; avaliação automática; presente em outros primatas; início rápido; duração breve; experiência subjetiva distinta; pensamentos e memórias distintas. Essas emoções, sendo reconhecidas transculturalmente, uniformizaram o estudo das neurociências afetivas. (EKMAN, 1999; TREMEAU *et al.*, 2005). Estudos transculturais têm mostrado que uma frase dita com uma emoção específica pode ser reconhecida e identificada por um ouvinte, mesmo se este não conhece a língua de origem. Além disso, demonstraram que o modo como as emoções são expressas na voz são semelhantes entre diferentes culturas. (DARWIN, 1872; VAN BEZOOIJEN; BOVES, 1986; SCHERER KR, 2002). Esses dados sugerem que a prosódia afetiva tem um substrato biológico inato e pode ser utilizada como um marcador para estudos do processamento emocional em transtornos neuropsiquiátricos, como o autismo.

1.2 Autismo, linguagem e prosódia afetiva

Em 1943, Leo Kanner descreveu 11 casos, que chamou de distúrbios autísticos (KANNER, 1943), nos quais enfatizou incapacidade de relacionar-se com pessoas desde o nascimento, além de respostas incomuns a estímulos ambientais,

insistência na monotonia e habilidades não usuais nas comunicações verbais e não verbais. Durante os anos 50 e 60, a crença mais comum era que o autismo era causado por pais não emocionalmente responsivos aos filhos, porém tais noções foram abandonadas. Um crescente corpo de evidências começou a acumular-se, sugerindo que o autismo é um transtorno cerebral presente desde a infância e encontrado em todos os países, grupos sócio-econômicos e étnicos investigados. (KLIN, 2006). Em 1980, o autismo foi pela primeira vez, reconhecido e colocado em uma nova classe diagnóstica: os transtornos invasivos do desenvolvimento (TID) no DSM-III.

As desordens do espectro autista têm sido alvo de crescente atenção nos últimos anos. Hoje sabe-se que o autismo é um distúrbio do comportamento de início precoce e curso crônico, com impacto variável em áreas múltiplas e nucleares do desenvolvimento, caracterizado por prejuízos na interação e comunicação sociais, com restrita gama de interesses, freqüentes comportamentos repetitivos e estereotipados e maneirismos. (BRUNE *et al.*, 2006; KLIN, 2006; SPENCE *et al.*, 2006). Os índices de prevalência apontam para um índice conservador de 1 indivíduo com autismo para cada 1000 nascimentos; e cerca de 4 indivíduos com transtorno do espectro autista a cada 1000 nascimentos (Klin, 2006). Observa-se, também, uma alta prevalência de indivíduos do sexo masculino nessa população (4 para 1). (ZILBOVICIUS, 2006).

Em sua descrição prínceps, Kanner, em 1943, chamava a atenção para déficits na comunicação em autistas, e hoje sabe-se que alterações da prosódia afetiva têm sido freqüentemente identificadas como uma das características nucleares da doença, seriam estáveis ao longo do tempo e constituiriam um dos obstáculos mais significativos para sua integração social. (PAUL *et al.*, 2005). Shriberg *et al.* (2001) avaliaram a prosódia de autistas falantes (muitos autistas nunca vão desenvolver a linguagem oral) e observaram que as alterações mais significativas estão relacionadas ao uso da ênfase. Indivíduos com autismo apresentam comprometimento global da linguagem, envolvendo recepção e produção fonológica (sons da fala), sintaxe (gramática), além da semântica (significado), pragmática (uso comunicativo da linguagem, processamento e produção do discurso) e prejuízos notáveis na percepção da ênfase da prosódia, bem como sua produção.

1.3 Autismo e genética

A etiologia do autismo é multifatorial, com indicações de uma forte e complexa influência genética. O autismo é um dos transtornos neuropsiquiátricos de maior herdabilidade, calculada em cerca de 90 %. (SMALLEY *et al.*, 1988; BAILEY *et al.*, 1995; BRUNE *et al.*, 2006). O padrão de herança é complexo e não mendeliano. (WASSINK *et al.*, 2005). A diminuição rápida do risco relativo de parentes de primeiro para segundo e para terceiro graus, combinada com concordância entre gêmeos monozigóticos de 64-91%, e a concordância entre gêmeos dizigóticos e irmãos de 0-9% (BRUNE *et al.*, 2006; BAILEY *et al.*, 1995), indica que o autismo parece ser decorrente de efeito epigenético e/ou da interação de múltiplos genes, em combinações variadas de modo aditivo, multiplicativo, epistático ou de outras maneiras ainda desconhecidas. (WASSINK *et al.*, 2005).

Ao longo dos últimos anos, os avanços nas tecnologias genômicas, o projeto genoma humano e os esforços bem sucedidos de colaboração multicêntrica têm apontado as primeiras pistas concretas em relação à genética do autismo.

Não se sabe, entretanto, qual ou, mais provavelmente, quais, são os genes implicados no autismo. Para se responder a essas questões, duas estratégias principais estão sendo usadas: os estudos de escaneamento genômico global e os estudos de associação.

Na primeira abordagem, objetiva-se identificar ligações existentes entre o autismo e marcadores genéticos em famílias com múltiplos indivíduos afetados e , com isso, encontrar regiões cromossômicas onde possam existir genes de susceptibilidade para esse transtorno, ou seja, determinar até que ponto a transmissão de um segmento cromossômico de uma geração para outra coincide com o fenótipo de interesse. Vários estudos foram realizados e muitas regiões emergem como candidatas, principalmente os cromossomos 7 e 17. (GUPTA; STATE, 2006; SZATMARI *et al.*, 2007). Entretanto, muitos dos achados não têm significância estatística (GUPTA; STATE, 2006); os estudos tendem a ser contraditórios, e poucas regiões são concordantes em mais de dois estudos diferentes. (BARTLETT *et al.*, 2005).

Visando a encontrar dados mais consistentes, alguns estudos de escaneamento têm agrupado os pacientes em subgrupos fenotipicamente mais

homogêneos, tentando obter amostras geneticamente mais homogêneas. Um exemplo bem sucedido realizado através de agrupamento dos pacientes por aquisição de linguagem (SHAO *et al.*, 2002) aponta para o valor da estratificação e dos estudos de endofenótipos.

Na segunda abordagem, são usados os chamados estudos de associação, nos quais as frequências dos diferentes alelos de um determinado gene candidato são comparadas entre um grupo de casos e um grupo controle, obtido na população geral. Esses genes candidatos são geralmente escolhidos por codificarem proteínas que, do ponto de vista neurobiológico, ou por estarem em regiões candidatas, mostradas por estudos de escaneamento global, poderiam estar implicados no autismo.

Dezenas de estudos de associação foram publicados nos últimos anos, geralmente trazendo resultados contraditórios e apenas três genes emergem como mais fortemente implicados no autismo: o REELIN (RELN), o ENGRAILED (EN2, localizado no cromossomo 7 e envolvido no desenvolvimento cerebelar) e o Transportador de Serotonina (5-HTTLPR). (BARTLETT *et al.*, 2005).

O gene candidato com história particularmente longa e bem sucedida é o Transportador de Serotonina (5-HTTLPR). Inicialmente o interesse nesse locus foi direcionado pela conclusão de que aproximadamente um terço dos pacientes com desordens do espectro autista têm hiperserotoninemia plaquetária. (GUPTA; STATE, 2006). Após mais de doze estudos, os resultados são difíceis de interpretar, com alguns confirmando e outros rejeitando associação significativa. (GUPTA; STATE, 2006).

Brune *et al.*, em 2006, propuseram que os polimorfismos do 5HTT podem estar relacionados a variações em sintomas específicos em pessoas com autismo. Os portadores do alelo S apresentaram sintomas mais severos no uso de comunicação não verbal e interação social, enquanto os homozigotos LL apresentaram sintomas mais severos do subdomínio estereotípias, maneirismos e comportamentos repetitivos. Tordjman *et al.*. (2001) encontraram um aumento na severidade do autismo em relação ao domínio social/comunicativo e no subdomínio de conversação em indivíduos com o alelo S, mostrando evidência de interação genótipo / fenótipo para o autismo. Esses dados apontam para possibilidade do estudo de fenótipos intermediários para associação genética.

Estudo realizado por Bölte e Poustka (2003) indicou que existe uma limitação

da capacidade de reconhecimento de afeto facial em portadores do alelo S apontando para a possibilidade de que o estudo do processamento emocional seja parte de um endofenótipo do autismo.

1.4 A prosódia afetiva seria um endofenótipo no autismo?

Uma forma de simplificar estudos genéticos em patologias complexas como o autismo é o uso de marcadores biológicos denominados endofenótipos ou fenótipos intermediários. (PRATHIKANTI; WEINBERGER, 2005). Endofenótipo é um traço de vulnerabilidade mensurável por métodos específicos e, presumivelmente, está mais próximo do genótipo patológico do que o fenótipo clínico completo. (GOTESMAN; GOULD, 2003; PRATHIKANTI; WEINBERGER, 2005; CALKINS *et al.*, 2007). Atualmente, a importância desse conceito tem crescido no estudo das complexas doenças neuropsiquiátricas. Um endofenótipo pode ser neurofisiológico, bioquímico, endocrinológico, neuroanatômico, cognitivo ou neuropsicológico.

Um endofenótipo deve seguir certos critérios: 1) os déficits que constituem o possível fenótipo intermediário 2) os déficits devem ser herdáveis, estáveis e presentes nos indivíduos acometidos pelo fenótipo completo; 3) os déficits devem ser encontrados em parentes sem o fenótipo mais do que na população geral, além de maior risco relativo da desordem em parentes; 4) o déficit deve estar associado a uma doença numa população; 5) o endofenótipo pode não ser específico para um único transtorno psiquiátrico. (GOTESMAN; GOULD, 2003; PRATHIKANTI; WEINBERGER, 2005; CALKINS *et al.*, 2007; GUR *et al.*, 2007). Uma vez escolhido o traço endofenotípico, deve-se proceder às associações com genes ou regiões gênicas candidatas. (BRAFF *et al.*, 2007). Pesquisas de endofenótipos podem possibilitar análises genéticas mais bem sucedidas e promover uma visão de que o diagnóstico psiquiátrico pode ser decomposto e desconstruído. (GOTESMAN; GOULD, 2003).

Sabe-se que indivíduos autistas possuem alterações estáveis na prosódia afetiva. (PAUL *et al.*, 2005). Além disso, Piven *et al.* (1997) constataram que pais de portadores de autismo apresentam maior prevalência de déficits na fala e na função pragmática da linguagem, além de embotamento afetivo em comparação com o

grupo controle. Estudos com gêmeos monozigóticos também mostram que, quando há um gêmeo não afetado pelo autismo, ele terá déficits cognitivos, usualmente envolvendo a linguagem. (BARTLETT *et al.*, 2005).

1.5 Serotonina, 5-HTTLPR e emoções

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um neurotransmissor aminérgico derivado do triptofano, que é convertido em 5-hidroxitriptofano pela triptofano hidroxilase (TPH) e então em 5HT pelo aminoácido descarboxilase (AACD). A TPH é a enzima que limita a biossíntese de 5HT. Sua eliminação ocorre através da enzima monoamina oxidase A (MAOA). (MOCKUS; VRANA, 1998).

Os corpos neuronais produtores de serotonina estão localizados nos núcleos da rafe, e podem ser divididos em dois grupos, de acordo com sua distribuição e suas projeções principais: grupo rostral e grupo caudal. O grupo rostral constitui cerca de 85% dos neurônios serotoninérgicos do cérebro, e suas principais projeções aferentes originam-se de estruturas do prosencéfalo pertencentes ao sistema límbico. Suas eferências se dividem em duas projeções: a primeira viaja pela cápsula interna e termina no córtex cerebral lateral; a segunda passa pelo hipotálamo, prosencéfalo basal, corpo amigdalóide, giro do cíngulo e termina no córtex cerebral medial e parte do hipocampo. As eferências do grupo caudal terminam em núcleos motores somáticos e viscerais e na formação reticular. Suas aferências originam-se em núcleos hipotalâmicos, substância cinzenta periaquedutal, núcleo central do corpo amigdalóide, estria terminal e formação reticular. (HORNUNG, 2003). Dessa forma, a neurotransmissão serotoninérgica tem ampla distribuição cortical e ocorre em circuitos sensoriais, motores e límbicos.

A serotonina parece ser crítica também para o desenvolvimento da circuitaria cerebral relacionada à emoção, e mesmo alterações transitórias na homeostase serotoninérgica durante estágios precoces do desenvolvimento modificam conexões neurais implicadas em transtornos do humor e causam permanentes alterações em comportamentos relacionados à ansiedade durante a vida adulta. (PEZAWAS *et al.*, 2005; HARIRI; HOLMES, 2006). A serotonina tem sido relacionada à fisiopatogenia de vários transtornos mentais, como transtornos depressivos, ansiosos e de controle

de impulso. (HARIRI; HOLMES, 2003). Isso pode ser decorrente do envolvimento do sistema serotoninérgico no processamento de diversas funções ligadas ao sistema límbico, como recompensa, inibição de comportamento e percepção de emoções. (LESCH; MOSSNER, 2006).

Além disso, a serotonina tem sido implicada no funcionamento social. O aumento da função serotoninérgica em voluntários saudáveis, por meio da administração crônica do inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS), paroxetina, facilitou comportamentos cooperativos na solução de problemas e diminuiu a ocorrência de afetos negativos. (KNUTSON *et al.*, 1998). A administração aguda de citalopram, outro ISRS, facilitou o reconhecimento de expressões faciais de medo e felicidade, embora não tenha facilitado o reconhecimento de outras expressões. (HARMER *et al.*, 2002; HARMER *et al.*, 2004). Outras evidências mostram o papel da serotonina no reconhecimento das emoções faciais. (MARSH *et al.*, 2006). Uma depleção de triptofano (aminoácido precursor da serotonina) provoca redução na capacidade de reconhecimento da expressão facial do medo (HARMER *et al.*, 2003; MARSH *et al.*, 2006), enquanto uma suplementação desse aminoácido na dieta leva a um aumento da capacidade de reconhecimento dessa emoção. (ATTENBURROW *et al.*, 2003).

Dois estudos realizados no Brasil trazem evidências adicionais sobre o papel da serotonina no reconhecimento e no processamento emocional. Del-Ben *et al.* (2003a) observaram que o citalopram modula a resposta límbica ao reconhecimento implícito de expressões faciais emocionais, atenuando a ativação do giro parahipocampal às expressões negativas e do corpo amigdalóide às expressões faciais de medo, bem como aumenta a ativação do giro do cíngulo e do tálamo a expressões faciais de nojo. Além disso, o citalopram modulou a ativação do córtex orbitofrontal direito, facilitando respostas de inibição comportamental e atenuando a ativação dessa área às tarefas de punição. (DEL-BEN *et al.*, 2003b).

A função serotoninérgica é a resultante de uma equação complexa que envolve enzimas, transportadores e cerca de 15 receptores pré e pós-sinápticos. Um elemento chave, entretanto, é o transportador de serotonina, que promove o transporte da serotonina liberada na fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico. O gene responsável por codificar o transportador de serotonina localiza-se no cromossomo 17 (17q11.1-q12) e tem uma seqüência de 31 kb, sendo organizada em 14 éxons. Uma importante mutação foi descrita nesse gene em 1995 (HEILS *et*

al., 1995): consiste em uma série de repetições dentro da região promotora desse gene (região regulatória 5), denominado 5-HTTLPR (do inglês, *serotonin transporter-linked polymorphism region*). Há dois alelos nessa região, os quais diferem em 44 pares de base. A variante alélica longa (L) é composta por 16 elementos de repetição e a variante curta (S) é composta de 14 elementos de repetição. Essa mutação leva à alterações funcionais, tendo sido demonstrado que a variante longa do transportador recapta cerca de duas vezes mais serotonina do que a variante curta. (HARIRI; HOLMES, 2003; MURPHY *et al.*, 2004). Essa mutação tem sido associada a comportamentos ansiosos (LESCH *et al.*, 1996) e a comportamento suicida ligado à impulsividade e agressividade. (CAMPI-AZEVEDO *et al.*, 2003; CORREA *et al.*, 2004).

Em 2002, Hariri *et al.* encontraram associação entre maior atividade do corpo amigdalóide em resposta à expressão facial de medo com a presença de pelo menos um alelo S, quando comparados aos pacientes homozigotos para o alelo L. Esse estudo foi amplamente replicado por vários pesquisadores independentes, confirmando que os portadores de pelo menos um alelo S têm maior ativação do corpo amigdalóide quando expostos a uma série de testes emocionais e, particularmente, quando esses testes envolvem as emoções medo e raiva. (HARIRI *et al.*, 2006). Mais recentemente, mostrou-se, em crianças, que os genótipos LS ou SS podem estar associados a mais timidez e maior dificuldade no reconhecimento de certas expressões emocionais. (BATTAGLIA *et al.*, 2005).

Sabe-se que o processamento neural da prosódia afetiva é complexo e envolve uma ampla rede bilateral de regiões do SNC, incluindo a substância cinzenta periaquedutal (JÜRGENS, 2002a; JÜRGENS, 2002b; CABRAL *et al.*, 2006.), a formação reticular (DUSTERHOFT *et al.*, 2004; JURGENS; HAGE, 2006), o córtex frontoparietal (ADOLPHS, 2002), o córtex frontal (BUCHANAN *et al.*, 2000; WILDGRUBER *et al.*, 2004), a ínsula anterior (HABIB *et al.*, 1995; ACKERMANN *et al.*, 2004; WILDGRUBER *et al.*, 2004), os núcleos da base (KOTZ *et al.*, 2003), a região perisilviana (HEILMAN *et al.*, 2004) e o corpo amigdalóide. (SCOTT *et al.*, 1997; ADOLPHS, 2002; PHAN *et al.*, 2002; WILDGRUBER *et al.*, 2005).

Praticamente, todas essas estruturas recebem aferências serotoninérgicas e várias delas, particularmente o corpo amigdalóide, têm sido consistentemente associadas ao processamento emocional; além disso, alterações na função serotoninérgica podem levar a alterações no processamento emocional nessas

regiões. (HERRMANN *et al.*, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

Por que um estudo entre autismo, 5-HTTLPR e prosódia afetiva?

O estudo da prosódia em parentes de primeiro grau de indivíduos diagnosticados como autistas é uma tentativa de encontrar um endofenótipo, talvez com pouca especificidade nosológica, e associá-lo com um polimorfismo funcional do transportador de serotonina (5HTTLPR). Algumas evidências nos levam a essa pesquisa:

Primeiramente, a serotonina é muito importante para a modulação do comportamento emocional, que, como se viu, está comprometido em autistas e tem, na prosódia afetiva, uma de suas manifestações. (HARIRI *et al.*, 2007). Alterações da prosódia afetiva são um dos sintomas nucleares do transtorno autístico e presentes também, em menor gravidade, em parentes não acometidos dos autistas. (PALERMO *et al.*, 2006).

Em segundo lugar, tem se mostrado, de forma consistente, que alterações na função serotoninérgica levam a comprometimentos na interação social e no processamento emocional (BRUNE *et al.*, 2006) e, mais especificamente, que o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR está associado a hiperativação do corpo amigdalóide em resposta a tarefas emocionais. (BERTOLINO *et al.*, 2005; HARIRI; BROWN, 2006). Esse mesmo corpo amigdalóide assim como outras estruturas corticais que também participam do processamento emocional, participam do processamento da prosódia afetiva em humanos.

Finalmente, embora estudos genéticos de associação no autismo sejam pouco conclusivos, aqueles realizados com o polimorfismo 5-HTTLPR estão entre os mais consistentes. (BARTLETT *et al.*, 2005). Mais recentemente, devido à grande heterogeneidade clínica do autismo, alguns pesquisadores têm procurado focar os estudos não no diagnóstico síndrômico, mas em determinadas características da síndrome, com resultados promissores. Brune *et al.* (2006) mostraram que os portadores do alelo S (genótipos SS ou SL) apresentaram sintomas mais severos no uso de comunicação não verbal e interação social, enquanto os homozigotos LL apresentaram sintomas mais severos do subdomínio estereotípias, maneirismos e comportamentos repetitivos. Tordjman *et al.* (2001) encontraram um aumento na severidade do autismo em relação ao domínio social/comunicativo e no subdomínio

de conversação em indivíduos portadores do alelo do S, em relação aos homozigotos LL. Mostrou-se, portanto, a evidência de interação genótipo/fenótipo para o autismo.

Este trabalho tem por objetivo estudar a associação entre habilidades da expressão da prosódia emocional em parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo, comparando-os com um grupo controle, constituído de pessoas sem qualquer diagnóstico psiquiátrico e correlacionar os achados com as frequências genótípicas do gene que codifica o transportador de serotonina (5HTTPRL). Não há, aparentemente, na literatura, estudos semelhantes, e acredita-se que tal pesquisa poderá contribuir para elucidar modelos de vulnerabilidade e facilitar pesquisas genéticas.

3 OBJETIVOS

1. Comparar os parâmetros acústicos da prosódia afetiva entre parentes biológicos de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo e um grupo controle constituído por pessoas sem história pessoal e familiar de transtorno psiquiátrico.

2. Comparar os genótipos do polimorfismo 5-HTTLPR entre os grupos citados no item 1.

3. Verificar associação entre os parâmetros acústicos da prosódia afetiva e o polimorfismo 5-HTTLPR.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Participantes

Foram avaliados um total de 75 indivíduos, 38 parentes de primeiro grau de autistas e 37 controles sadios, que completaram a bateria de testes propostos. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo (ANEXO 1), previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO 2), após leitura e explicação oral feita pelos pesquisadores. Foram selecionados indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, falantes do português brasileiro de Belo Horizonte. Esse critério teve como objetivo evitar possível interferência de variações regionais na fala e conseqüente alteração nos dados.

4.1.1 Recrutamento e características dos parentes de primeiro grau de autistas

A amostra de parentes de primeiro grau de autistas foi selecionada a partir de contatos com a Associação e Amigos dos Autistas de Belo Horizonte (AMA-BH), Associação de Pais e Amigos de Pessoas Especiais (APAPE) e encaminhamentos por profissionais de saúde.

O diagnóstico de autismo foi realizado por psiquiatra da infância e adolescência experiente, segundo os critérios da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão (CID-10) (ANEXO 3) e Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 4ª Edição (DSM-IV) (ANEXO 4). Todos os participantes apresentaram percentil acima de 25 nas Matrizes Progressivas de Raven e foram avaliados com o Mini Interview Neuropsychiatry International (MINI) (ANEXO 5). Os sujeitos que apresentaram diagnóstico de eixo I, segundo o MINI, foram excluídos da pesquisa (n=1). Outros fatores de exclusão foram: perda auditiva, paralisia facial, fissura lábio-palatal, disfonias (n=1), alterações de fala e doenças neurológicas.

4.1.2 Recrutamento e características dos controles

A amostra de controles foi composta de 37 indivíduos (26 mulheres e 10 homens), sem história atual de transtornos psiquiátricos avaliada pelo MINI, além de ausência de história pregressa ou familiar (parentes de 1º grau) de transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV. Os mesmos fatores de exclusão citados anteriormente para o grupo de parentes de primeiro grau de autismo foram utilizados: diagnóstico de eixo I pelo MINI (n=7), perda auditiva (n=1), paralisia facial, fissura lábio-palatal, disfonias (n=1) e doenças neurológicas. Os sujeitos que apresentaram percentil abaixo de 25 nas Matrizes Progressivas de Raven foram excluídos (n=1).

4.1.3 Materiais e procedimentos

4.1.3.1 Avaliação de prosódia

Os participantes que preencheram os critérios de seleção foram avaliados nas dependências do Hospital de Ensino Raul Soares da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), em sala silenciosa. A avaliação da prosódia foi adaptada do teste *Bedside aprosodia test*, conforme descrito por Ross (1981). Foi apresentada uma frase neutra (“Eu vou assistir a outro filme”) e o participante deveria emití-la com a entonação neutra, além das seis emoções consideradas básicas: raiva, nojo, medo, alegria, tristeza e surpresa.

A fim de constituir um material de análise cuja emissão se aproximasse o máximo possível da fala espontânea, sem fornecer um padrão entonativo como modelo, foi utilizado o método de indução. Esse método permite um melhor controle das variáveis e evita pronúncias com autocorreções e repetições de palavras, viabilizando um estudo comparativo (AZEVEDO, 2002). Dessa forma, o avaliador narrava um breve caso contextualizando a emoção em questão, e os participantes deveriam dizer a declaração “Eu vou assistir a outro filme”, com a entonação emocional solicitada.

As amostras de fala foram registradas em um computador portátil Toshiba Satellite A25-S207 acoplado a um microfone profissional de cabeça, LeSon HD 75, cardióide (unidirecional), posicionado lateralmente a uma distância de 7 cm dos lábios do falante. Foram armazenadas 575 amostras de boa qualidade no formato WAV, em apenas 1 canal (mono), com entrada de 16 bits de quantização e frequência de amostragem de 22,05 kHz, em arquivos distintos, e codificadas de forma a não permitir a identificação de um participante em particular.

A análise dos dados foi feita a partir do software PRAAT®, que permitiu a visualização de fenômenos prosódicos, como a frequência fundamental, a intensidade e a duração das emissões, a partir análise do espectrograma de banda larga (conforme procedimento usual de segmentação fonética), da curva de intensidade (em dB), da curva de frequência (em Hz) e do oscilograma.

As medidas de F_0 foram realizadas a partir de uma curva de frequência apresentada em um gráfico cuja abscissa corresponde ao tempo (em segundos) e a ordenada corresponde à F_0 (Hertz). Assim, é possível verificar a variação de F_0 num determinado ponto da curva, bem como a sua variação em relação ao tempo (FIG. 1 e 3).

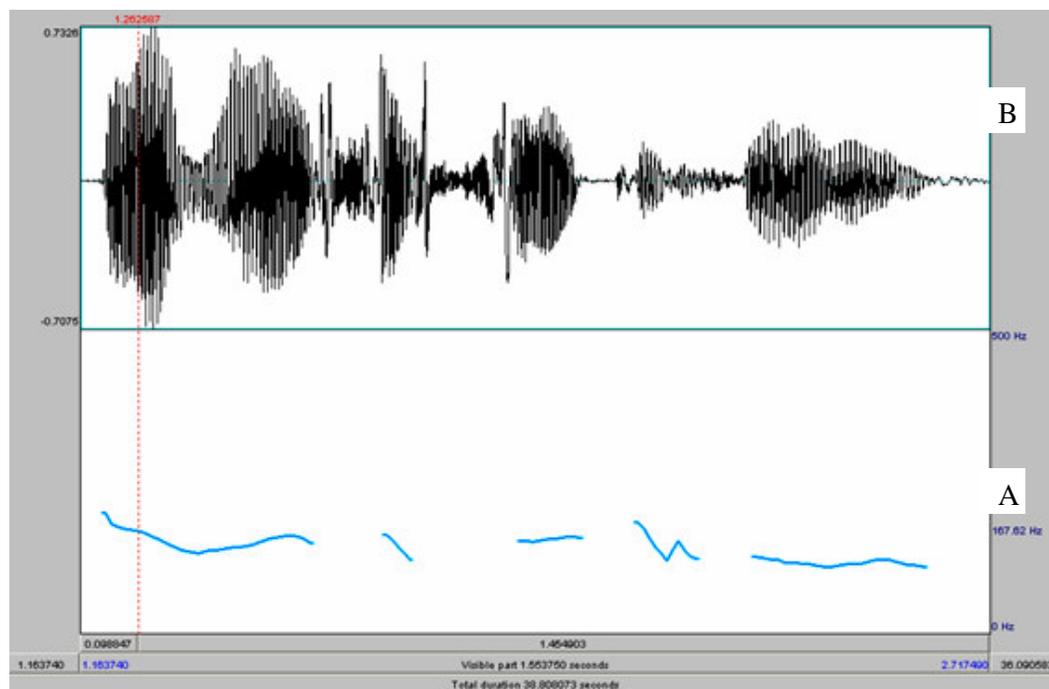


FIGURA 1: Representação gráfica da curva de F_0 (A - em azul) em relação ao tempo da emissão.¹
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

¹ Representação gráfica da curva de F_0 (A - em azul) em relação ao tempo da emissão: “Eu vou assistir a outro filme”. Observa-se, também, o oscilograma (B) do enunciado “Eu vou assistir outro filme” com entonação neutra, por um indivíduo do sexo masculino do grupo controle.

As medidas de F_0 (em Hertz) foram obtidas a partir do deslocamento do cursor na curva de F_0 .

(a) F_0 média (F_0 mean): corresponde à frequência usual do falante. É a medida obtida a partir da média aritmética da F_0 das vogais átonas pretônicas do enunciado, excluindo-se as vogais inicial e final. Nesse caso, o cursor foi colocado na região mais estável da vogal, ou seja, a região central;

(b) F_0 máxima (F_0 max): medida referente ao pico de F_0 , ou seja, o maior valor de F_0 do enunciado;

(c) F_0 mínima (F_0 min): medida referente ao menor valor de F_0 observado no enunciado.

(d) F_0 desvio padrão (F_0 DP): medida obtida a partir do desvio padrão da F_0 das vogais átonas pretônicas do enunciado, excluindo-se as vogais inicial e final.

Essas medidas de F_0 foram feitas para verificar se os casos apresentavam diferença na modulação de frequência durante a emissão dos enunciados em relação aos controles.

A medida de intensidade foi realizada com o auxílio do oscilograma, a partir de uma curva de intensidade apresentada no mesmo gráfico descrito anteriormente, onde a abscissa corresponde ao tempo (em segundos), e a intensidade (em dB) é representada na ordenada. (FIG. 2 e 3). Essa medida foi obtida a partir do deslocamento do cursor na curva de intensidade, para verificar se os casos de cada agrupamento apresentam intensidade vocal reduzida em relação aos controles. Dessa forma, foi obtida a média da intensidade da tônica nuclear proeminente utilizada durante a produção dos enunciados nas diferentes emoções, controlando-se a distância do microfone em relação à boca do falante.

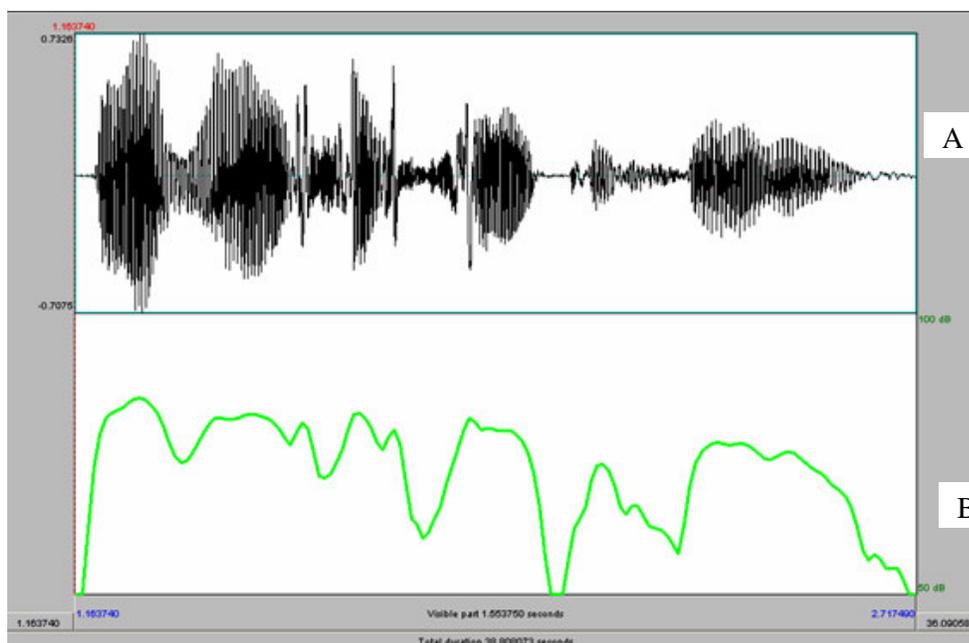


FIGURA 2: Representação gráfica da curva de intensidade (B - em verde) em relação ao tempo da emissão.²

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

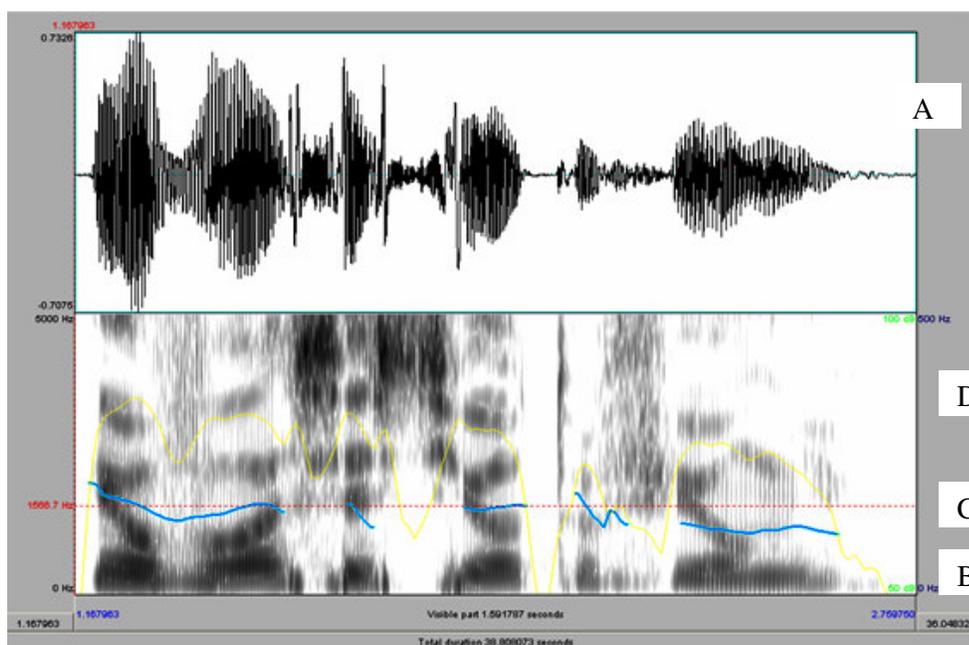


FIGURA 3: Representação gráfica das curva de F_0 (B - em azul) e de intensidade (C - em amarelo) em relação ao tempo da emissão.³

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

² Representação gráfica da curva de intensidade (B - em verde) em relação ao tempo da emissão: “Eu vou assistir a outro filme”. Observa-se, também, o oscilograma (A) do enunciado “Eu vou assistir outro filme”, com entonação neutra, por um indivíduo do sexo masculino do grupo controle.

³ Representação gráfica das curvas de F_0 (B - em azul) e de intensidade (C - em amarelo) em relação ao tempo da emissão: “Eu vou assistir a outro filme”. Observa-se, também, o oscilograma (A) e o espectrograma (D) do enunciado “Eu vou assistir a outro filme” com entonação neutra, por um indivíduo do sexo masculino do grupo controle.

A medida de duração (em segundos) foi obtida a partir da delimitação dos segmentos pesquisados, por meio de barras verticais no início e final dos mesmos, utilizando-se o oscilograma e o espectrograma para definir tais limites. O espaço entre as barras correspondeu à duração do enunciado.

A taxa de elocução, que é a medida que considera a fala juntamente com as pausas ocorridas em cada unidade prosódica, foi medida pelo número de sílabas faladas por segundo. Esses dados foram aferidos através da divisão do número de sílabas pela duração da unidade prosódica. A taxa de elocução está diretamente relacionada à velocidade de fala.

4.1.3.2 Avaliação molecular

As amostras de sangue periférico foram coletadas por profissional habilitado e treinado e foram analisadas no Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O DNA genômico foi extraído do sangue periférico, usando-se o kit GenomicPrep Blood DNA Isolation Kit. (AMERSHAM BIOSCIENCES). A região promotora do gene do transportador de serotonina foi amplificada usando-se a reação de polimerase em cadeia (PCR) com os primers 5'-CCGCTCTGAATGCCAGCACCTAAC-3' e 5'-AGAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3'. O PCR foi realizado em 25 µL de volume final, contendo aproximadamente 100 ng de material genético, 1,25 pM de cada primer, 0,1 mM dNTP, 1,6 mM MgSO₄ e 2 unidades de Taq polimerase. Após uma desnaturação inicial a 94°C por 2 minutos, a amplificação foi feita em 30 ciclos (94°C por 15 segundos, 65°C por 30 segundos e 72°C por 45 segundos) e, então, uma extensão final por 72°C durante 5 minutos. O produto do PCR foi colocado em um gel de 8% poliacrilamida corado por prata para determinação do tamanho dos produtos amplificados e, conseqüentemente, dos genótipos de cada indivíduo.

4.1.4 Análise estatística

Como o objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros acústicos F_0 , duração, intensidade, duração e taxa de elocução entre parentes de primeiro grau de autistas e controles e, posteriormente, com o genótipo do transportador de serotonina, os indivíduos foram agrupados em :

1. Variável de agrupamento: **Parentesco**, em que foi definido:
CASOS: PARENTES DE PRIMEIRO GRAU DE AUTISTAS
CONTROLES: SEM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU AUTISTA
2. Variável de agrupamento: **Genótipo S**, definindo-se:
PORTADORES DO ALELO "S" (GENÓTIPOS LS + SS)
NÃO PORTADORES DO ALELO "S" (GENÓTIPO LL)
3. Variável de agrupamento: **Genótipo**, definindo-se:
GENÓTIPOS SS
GENÓTIPO LS
GENÓTIPO LL

O primeiro passo dessa análise foi verificar se as variáveis de pareamento são equivalentes para os grupos casos e controles nas três situações acima descritas. Foram consideradas variáveis de pareamento: sexo, idade, estado civil, escolaridade e situação empregatícia, uso de medicamento, doenças clínicas associadas.

O teste de Qui-quadrado foi usado para a análise das variáveis categóricas (sexo, idade, frequência genotípica, estado civil, uso de medicamento, doenças clínicas associadas etc) para um nível de significância de 5%. Foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, para verificar se a distribuição das variáveis de resposta (parâmetros acústicos de F_0 , duração, intensidade e taxa de elocução) para casos e controles, em cada agrupamento, era normal. Muitas das variáveis não apresentaram distribuição normal para casos e/ou controles. Portanto, optou-se por realizar análise não paramétrica, a partir dos testes de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis e de Dunn, uma vez que testes paramétricos supõem distribuição normal.

Os escores foram comparados entre os grupos, usando-se o teste da mediana de Mann-Whitney (2 grupos) ou Kruskal-Wallis (3 grupos) (agrupamento por parentesco e por genótipo S) e teste de Dunn para pós-teste (agrupamento por

genótipo), ambos com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição e pareamento da amostra

5.1.1 *Parentes de primeiro grau de autistas*

A amostra de parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo foi composta de 27 mulheres (71%), sendo 25 mães e 2 irmãs, e 11 homens, (29%), sendo 8 pais e 3 irmãos. As idades variaram entre 21 a 61 anos, com média e desvio padrão de 42 ± 10 . Em relação à escolaridade, 67% da amostra possuíam pelo menos 18 anos de educação formal. Em relação ao estado civil, 61% eram casados ($n=23$), 21% eram solteiros ($n=8$), 8% eram viúvos ($n=3$), 8% eram divorciados ($n=3$), e 3% amaziados ($n=1$). As doenças clínicas associadas foram: hipertensão arterial ($n=3$), dislipidemia ($n=2$), espondilite ($n=1$) e osteoporose ($n=1$).

5.1.2 *Controles*

A amostra de controles foi composta de 37 indivíduos, sendo 26 mulheres (70%) e 11 homens (30%). As idades variaram entre 22 a 63 anos, com média e desvio padrão de 38 ± 11 . Segundo a educação formal, 70% da amostra possuíam escolaridade igual ou superior a 18 anos. Em relação ao estado civil, 65% eram casados ($n=24$), 30% eram solteiros ($n=11$), 3% eram viúvos ($n=1$), 3% eram divorciados ($n=1$). Três participantes apresentavam doenças clínicas associadas: talassemia ($n=1$), diabetes tipo 1 ($n=1$), diabetes tipo 2 e hipertensão arterial ($n=1$).

Foi utilizado o teste de qui-quadrado para identificar o comportamento das variáveis de pareamento, quais sejam: sexo, estado civil, escolaridade e situação empregatícia, uso de medicamento, doenças clínicas associadas. Para todas elas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, mostrando que, para essas variáveis, os grupos podem ser considerados equivalentes (TAB. 1). Também não se observaram associação entre o polimorfismo estudado e nenhuma dessas

variáveis sócio-demográficas.

TABELA 1

Teste de Qui-quadrado para casos e controles em relação às variáveis sexo, idade, estado civil, escolaridade e situação empregatícia, uso de medicamento, doenças clínicas associadas.

	Valor p (qui-quadrado)		
	<i>Parentes de autistas X controles</i>	<i>Portadores de pelo menos um genótipo S (SS+LS) X portadores de genótipo LL</i>	<i>Genótipo SS X Genótipo LS X Genótipo LL</i>
Sexo	0,941	0,418	0,702
Doenças clínicas associadas	0,060	0,753	0,651
Medicação em uso	0,429	0,575	0,456
Estado Civil	0,481	0,225	0,399
Escolaridade	0,325	0,175	0,371
Situação Empregatícia	0,067	0,145	0,484

FONTE: arquivo pessoal

Ao compararmos as médias das idades dos dois grupos, observa-se diferença estatisticamente significativa entre parentes de primeiro grau de autistas, os nossos casos, e os controles (TAB. 2).

TABELA 2

Média das idades entre casos e controles e segundo o genótipo

	n	Média ± DP	Valor p*
Controles	37	38 ± 11	0,021 ^a
Casos	38	43 ± 10	
Portadores do Genótipo LL	22	42 ± 12	0,425 ^b
Portadores do Genótipo (LS + SS)	53	39 ± 10	
Portadores do Genótipo LL	22	42 ± 12	0,558 ^c
Portadores do Genótipo LS	30	39 ± 11	
Portadores do Genótipo SS	23	41 ± 10	

* a e b; teste de Mann-Whitney; c, teste de Kruskal-Wallis

FONTE: arquivo pessoal

Observa-se, igualmente, uma frequência significativamente maior de história familiar de comportamento suicida entre parentes de primeiro grau de autistas, porém, sem associação com o polimorfismo 5-HTTLPR (TAB. 3).

TABELA 3
História de suicídio em familiares de primeiro grau entre casos e controles, e segundo o genótipo

Grupos	História de suicídio em familiares de primeiro grau		Valor p*
	Não (n)	Sim (n)	
Controles	37	0	0,0001
Casos	28	10	
Portadores do Genótipo LL	17	5	0,123
Portadores do Genótipo (LS + SS)	48	5	
Portadores do Genótipo LL	17	5	0,242
Portadores do Genótipo LS	28	2	
Portadores do Genótipo SS	20	3	

* Teste do Chi-Quadrado
FONTE: arquivo pessoal

Os grupos, parentes de primeiro grau de autistas e controles, foram, a seguir, comparados segundo a frequência genotípica do polimorfismo do transportador de serotonina (SS/SL/LL) e não se verificou diferença estatisticamente significativa para nenhum dos agrupamentos realizados (GRÁF. 1 e 2). Nível de significância para genótipo SS+LS *versus* LL: $p=0,345$ e para genótipo SS *versus* LS *versus* LL: $p=0,665$.

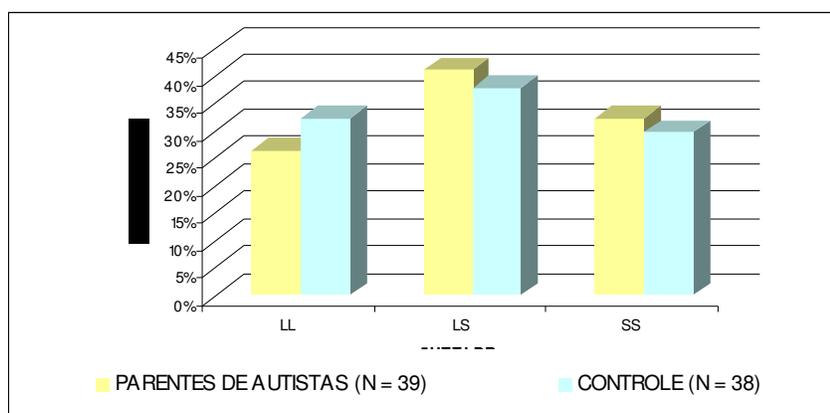


GRÁFICO 1: Frequência genotípica do 5HTTLPR entre parentes de primeiro grau de autistas e controles sadios ($p= 0,345$)
FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

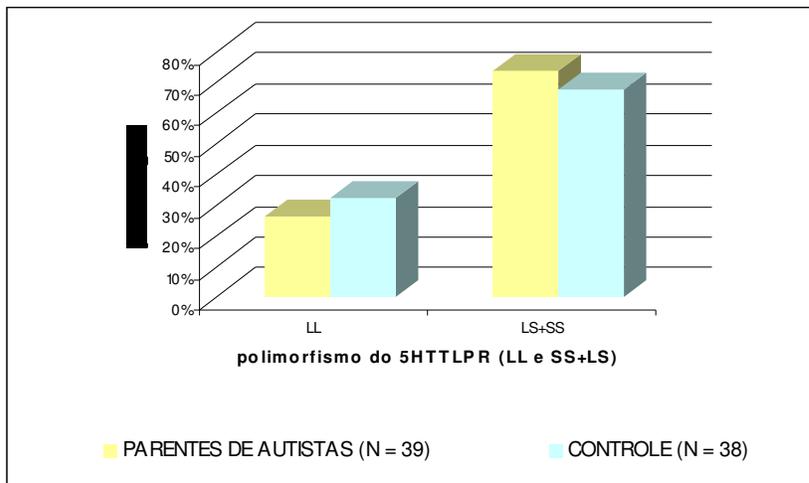


GRÁFICO 2: Frequência genotípica entre pais de primeiro grau de autistas e controles agrupados em SS/SL e LL ($p=0,665$).
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

5.2 Comparação entre os parâmetros acústicos da prosódia afetiva entre pais biológicos de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo e um grupo controle

Os grupos foram comparados segundo os correlatos acústicos da prosódia afetiva: frequência fundamental (F_0 média, F_0 mínima, F_0 máxima, F_0 desvio padrão), duração e intensidade, durante a expressão das seis emoções básicas e a emissão neutra.

Os valores da média e do desvio padrão dos correlatos acústicos avaliados para emissão neutra em pais de primeiro grau de autistas e controles sem qualquer história pessoal e familiar de doença psiquiátrica estão sumarizados na tabela 4. Não foi observada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos parâmetros acústicos analisados para a emissão neutra entre esses grupos.

TABELA 4
 Comparação dos correlatos acústicos da emissão neutra entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

				NEUTRA
	Parentesco	n	Média ± DP	Valor p*
F₀ Min	Controles	37	108,25 ± 31,61	0,182
	Casos	38	101,83 ± 33,03	
F₀ Max	Controles	37	272,74 ± 104,09	0,319
	Casos	38	262,13 ± 105,39	
F₀ Média	Controles	37	177,54 ± 43,87	0,799
	Casos	38	175,48 ± 35,59	
F₀ Mediana	Controles	37	185,50 ± 45,76	0,703
	Casos	38	181,22 ± 34,84	
F₀ DP	Controles	37	38,83 ± 20,13	0,144
	Casos	38	30,82 ± 13,98	
Duração	Controles	37	1,93 ± 0,37	0,691
	Casos	38	2,01 ± 0,42	
Elocução	Controles	37	4,82 ± 0,96	0,691
	Casos	38	4,66 ± 0,86	
Intensidade	Controles	37	73,16 ± 4,87	0,494
	Casos	38	72,51 ± 5,35	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Foi aplicado o teste de mediana de Mann-Whitney, para comparar os correlatos acústicos na expressão de medo em parentes de primeiro grau de autistas e controles. A tabela 5 mostra os valores da média e do desvio padrão dos correlatos acústicos entre os grupos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos parâmetros acústicos analisados para a emissão de medo neste agrupamento.

TABELA 5
 Comparação dos correlatos acústicos da emoção medo ente parentes de primeiro grau de autistas e controles

				MEDO
	Parentesco	n	Média ± DP	Valor p*
F₀ Min	Controles	37	118,13 ± 49,61	0,633
	Casos	38	124,45 ± 44,46	
F₀ Max	Controles	37	298,50 ± 94,10	0,511
	Casos	38	290,36 ± 112,66	
F₀ Média	Controles	37	198,57 ± 48,37	0,294
	Casos	38	185,34 ± 50,49	
F₀ Mediana	Controles	37	197,01 ± 50,95	0,357
	Casos	38	183,91 ± 52,09	
F₀ DP	Controles	37	41,03 ± 23,96	0,110
	Casos	38	33,39 ± 20,79	
Duração	Controles	37	1,65 ± 0,30	0,246
	Casos	38	1,78 ± 0,41	
Elocução	Controles	37	5,62 ± 1,03	0,246
	Casos	38	5,30 ± 1,19	
Intensidade	Controles	37	74,32 ± 5,39	0,340
	Casos	38	73,25 ± 4,40	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

A tabela 6 mostra os valores da média e do desvio padrão dos correlatos acústicos na emissão com emoção raiva em parentes de primeiro grau de autistas e controles. Para todos os parâmetros acústicos relativos à frequência fundamental, não foi constatada diferença estatisticamente significativa no teste de significância de Mann-Whitney. Pode-se verificar que a duração da emissão da raiva nos casos é significativamente maior que a duração do mesmo enunciado no grupo controle ($p=0,022$). O mesmo acontece com a taxa de elocução da emoção raiva, ou seja, nessa emoção, os casos apresentaram menor número de sílabas por segundo (5,99 sílabas por segundo) em relação a controles (5,57), ($p=0,022$). Os casos também apresentaram menor intensidade de fala em relação a controles.

TABELA 6
 Comparação dos correlatos acústicos da emoção raiva entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

	Parentesco	n	Média ± DP	RAIVA
				Valor p*
F₀ Min	Controles	37	124,45 ± 43,73	0,397
	Casos	38	114,60 ± 38,87	
F₀ Max	Controles	37	324,25 ± 96,08	0,135
	Casos	38	291,06 ± 93,00	
F₀ Média	Controles	37	217,40 ± 53,66	0,257
	Casos	38	202,23 ± 53,52	
F₀ Mediana	Controles	37	216,93 ± 54,97	0,478
	Casos	38	207,34 ± 55,10	
F₀ DP	Controles	37	48,47 ± 23,04	0,067
	Casos	38	38,68 ± 15,58	
Duração	Controles	37	1,55 ± 0,28	0,022
	Casos	38	1,67 ± 0,29	
Elocução	Controles	37	5,99 ± 0,99	0,022
	Casos	38	5,57 ± 1,08	
Intensidade	Controles	37	81,30 ± 3,73	0,020
	Casos	38	79,26 ± 4,94	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Os valores da frequência média para a emoção nojo são semelhantes aos da emissão neutra para ambos para casos e controles (TAB. 7). Para todos os outros parâmetros acústicos avaliados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles.

TABELA 7

Comparação dos correlatos acústicos da emoção nojo entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

				NOJO
	Parentesco	n	Média ± DP	Valor p*
F ₀ Min	Controles	37	107,06 ± 30,99	0,695
	Casos	38	116,98 ± 46,95	
F ₀ Max	Controles	37	278,85 ± 90,44	0,679
	Casos	38	267,65 ± 89,17	
F ₀ Média	Controles	37	178,87 ± 36,44	0,289
	Casos	38	170,59 ± 46,65	
F ₀ Mediana	Controles	37	177,98 ± 44,29	0,257
	Casos	38	167,44 ± 48,61	
F ₀ DP	Controles	37	44,76 ± 27,96	0,080
	Casos	38	32,91 ± 16,19	
Duração	Controles	37	1,69 ± 0,29	0,532
	Casos	38	1,77 ± 0,36	
Elocução	Controles	37	5,50 ± 1,05	0,532
	Casos	38	5,30 ± 1,08	
Intensidade	Controles	37	72,64 ± 4,11	0,578
	Casos	38	72,25 ± 5,51	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

A tabela 8 mostra os valores da média e do desvio padrão dos correlatos acústicos na emissão de alegria em parentes de primeiro grau de autistas e controles. A F₀ max de ambos os grupos excederam os valores de frequência média de falantes do português brasileiro. (BEHLAU, 2007). Para todos os demais parâmetros acústicos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles.

TABELA 8
 Comparação dos correlatos acústicos da emoção alegria entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

				ALEGRIA
	Parentesco	n	Média ± DP	Valor p*
F₀ Min	Controles	37	119,36 ± 39,12	0,849
	Casos	38	119,68 ± 39,34	
F₀ Max	Controles	37	342,64 ± 81,19	0,252
	Casos	38	314,43 ± 118,55	
F₀ Média	Controles	37	210,48 ± 58,49	0,478
	Casos	38	202,12 ± 63,92	
F₀Mediana	Controles	37	213,65 ± 67,81	0,656
	Casos	38	208,16 ± 67,45	
F₀ DP	Controles	37	49,20 ± 19,14	0,135
	Casos	38	44,81 ± 28,53	
Duração	Controles	37	1,93 ± 0,37	0,114
	Casos	38	1,79 ± 0,38	
Elocução	Controles	37	4,84 ± 0,93	0,114
	Casos	38	5,25 ± 1,12	
Intensidade	Controles	37	78,56 ± 5,40	0,124
	Casos	38	76,52 ± 6,43	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Comparando os dados obtidos entre os informantes do grupo controle e do grupo de casos para a emissão da emoção tristeza (TAB. 9), foi possível verificar que não houve diferença estatisticamente significativa para os parâmetros avaliados.

TABELA 9
 Comparação dos correlatos acústicos da emoção tristeza entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

				TRISTEZA
	Parentesco	n	Média ± DP	Valor p*
F₀ Min	Controles	37	120,48 ± 48,95	0,899
	Casos	38	114,70 ± 38,58	
F₀ Max	Controles	37	263,53 ± 110,24	0,203
	Casos	38	234,16 ± 91,42	
F₀ Média	Controles	37	174,42 ± 55,54	0,695
	Casos	38	165,54 ± 42,58	
F₀Mediana	Controles	37	174,84 ± 54,69	0,299
	Casos	38	161,78 ± 45,64	
F₀ DP	Controles	37	32,42 ± 22,28	0,664
	Casos	38	28,64 ± 17,47	
Duração	Controles	37	1,75 ± 0,41	0,073
	Casos	38	1,89 ± 0,38	
Elocução	Controles	37	5,42 ± 1,21	0,073
	Casos	38	4,94 ± 0,98	
Intensidade	Controles	37	68,97 ± 5,35	0,421
	Casos	38	69,63 ± 5,69	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

A tabela 10, relativa à emoção susto, mostra diferença estatisticamente significativa para todos os parâmetros acústicos de F_0 estudados, exceto para a F_0 mínima ($p=0,966$). Já em relação aos outros parâmetros acústicos avaliados (duração, elocução e intensidade), os dois grupos apresentaram comportamentos similares.

TABELA 10

Comparação dos correlatos acústicos da emoção susto entre parentes de primeiro grau de autistas e controles

	Parentesco	n	Média ± DP	SUSTO
				Valor p*
F_0 Min	Controles	37	123,85 ± 51,51	0,966
	Casos	38	120,73 ± 38,14	
F_0 Max	Controles	37	363,63 ± 113,88	0,002
	Casos	38	277,65 ± 85,09	
F_0 Média	Controles	37	229,61 ± 66,54	0,017
	Casos	38	195,41 ± 61,54	
F_0 Mediana	Controles	37	229,47 ± 70,39	0,026
	Casos	38	196,43 ± 67,24	
F_0 DP	Controles	37	62,97 ± 30,47	0,001
	Casos	38	40,16 ± 19,00	
Duração	Controles	37	1,61 ± 0,36	0,891
	Casos	38	1,59 ± 0,39	
Elocução	Controles	37	5,83 ± 1,22	0,890
	Casos	38	6,01 ± 1,54	
Intensidade	Controles	37	77,12 ± 5,11	0,719
	Casos	38	76,84 ± 4,79	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE:Arquivo pessoal, 2007.

Em suma, encontrou-se alteração na prosódia afetiva expressiva na emoção raiva, nos parâmetros acústicos duração, taxa de elocução e intensidade e na emoção susto em praticamente todos os parâmetros frequência fundamental.

5.3.1 Comparação entre os parâmetros acústicos da prosódia afetiva com o polimorfismo 5-HTTLPR

5.3.1.1 Genótipo (SS+LS) versus Genótipo LL

A amostra foi agrupada por variantes alélicas (pelo menos um alelo S *versus*

homozigoto para L) e comparou-se, novamente, a expressão da prosódia afetiva das emoções básicas e da emissão neutra com os mesmos parâmetros acústicos já citados.

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre portadores do genótipo (LS e SS) e portadores do genótipo LL para os parâmetros acústicos avaliados na emissão neutra (TAB. 11).

TABELA 11
Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão neutra segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				NEUTRA
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F₀ Min	Genótipo LL	22	96,84 ± 28,41	0,058
	Genótipo (LS + SS)	53	108,39 ± 33,42	
F₀ Max	Genótipo LL	22	280,02 ± 116,25	0,442
	Genótipo (LS + SS)	53	262,11 ± 99,46	
F₀ Média	Genótipo LL	22	179,02 ± 37,44	0,701
	Genótipo (LS + SS)	53	175,45 ± 40,81	
F₀ Mediana	Genótipo LL	22	184,27 ± 38,97	0,780
	Genótipo (LS + SS)	53	182,94 ± 41,30	
F₀ DP	Genótipo LL	22	39,24 ± 20,80	0,217
	Genótipo (LS + SS)	53	32,92 ± 16,01	
Duração	Genótipo LL	22	2,13 ± 0,48	0,116
	Genótipo (LS + SS)	53	1,91 ± 0,34	
Elocução	Genótipo LL	22	4,41 ± 0,86	0,116
	Genótipo (LS + SS)	53	4,87 ± 0,90	
Intensidade	Genótipo LL	22	72,45 ± 5,21	0,692
	Genótipo (LS + SS)	53	72,99 ± 5,09	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Foi aplicado o teste estatístico de Mann-Whitney, no nível de significância de 0,05, para a frequência fundamental, comparando o genótipo LL e o genótipo LS+SS, conforme mostra a tabela 12. Considerando-se a frequência fundamental mínima (F₀ Min), encontrou-se o valor de p=0,972 para o nível de significância, o que implica a não distinção da variável considerada para os portadores genótipo S (SS+LS) e os indivíduos de genótipo LL.

Por outro lado, considerando-se a frequência fundamental máxima (F₀ Max), encontrou-se o valor de 0,058 (5,8%) para o nível de significância. Embora não sejam significativas as diferenças entre F₀ Max, para portadores de genótipo (SS+LS) versus os indivíduos de genótipo LL no nível de significância de 5% (0,05), baixando-se um pouco o rigor do teste (0,10 ou 10%), essas diferenças seriam

ressaltadas. Caso semelhante acontece para a frequência fundamental média (F_0 média), em que as diferenças dos valores para portadores de genótipo (SS+LS) versus os indivíduos de genótipo LL seriam denunciadas no nível de significância de 0,10 (10%).

Por fim, é muito importante notar que, considerando-se a medida obtida a partir do desvio padrão da F_0 (F_0 DP), pôde-se verificar a diferença entre os indivíduos portadores do genótipo (LS + SS), no nível de significância convencional de 5%, pois este valor no teste resultou em $p=0,022$. Na prática, tem-se confiança de aproximadamente 98% de que os dois conjuntos sejam diferentes. Adicionalmente, tomou-se o cuidado de confirmar esses resultados através do teste de Dunn. Portanto, pode-se afirmar que os dois grupos são diferentes no que se refere à frequência fundamental.

TABELA 12

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão medo segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				MEDO
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F ₀ Min	Genótipo LL	22	123,29 ± 49,05	0,972
	Genótipo (LS + SS)	53	120,52 ± 46,37	
F ₀ Max	Genótipo LL	22	333,01 ± 114,46	0,058
	Genótipo (LS + SS)	53	278,34 ± 94,87	
F ₀ Média	Genótipo LL	22	207,05 ± 53,48	0,061
	Genótipo (LS + SS)	53	185,56 ± 46,95	
F ₀ DP	Genótipo LL	22	47,50 ± 28,63	0,022
	Genótipo (LS + SS)	53	32,86 ± 18,19	
Duração	Genótipo LL	22	1,78 ± 0,41	0,485
	Genótipo (LS + SS)	53	1,70 ± 0,34	
Elocução	Genótipo LL	22	5,34 ± 1,29	0,485
	Genótipo (LS + SS)	53	5,51 ± 1,05	
Intensidade	Genótipo LL	22	73,11 ± 4,32	0,337
	Genótipo (LS + SS)	53	74,05 ± 5,15	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

A tabela 13 apresenta os valores médios dos parâmetros acústicos para a emoção raiva. Observa-se que os portadores de genótipo LL e os portadores de genótipo (SS + LS) apresentaram valores semelhantes para todos os parâmetros acústicos avaliados, o que pode ser confirmado através dos valores do nível de significância. Esta foi a emoção que apresentou maiores valores de intensidade em ambos os grupos.

TABELA 13

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão raiva segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				RAIVA
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F0 Min	Genótipo LL	22	123,74 ± 40,76	0,515
	Genótipo (LS + SS)	53	117,68 ± 41,86	
F0 Max	Genótipo LL	22	315,95 ± 110,30	0,601
	Genótipo (LS + SS)	53	303,90 ± 89,36	
F0 Média	Genótipo LL	22	216,70 ± 53,86	0,352
	Genótipo (LS + SS)	53	206,81 ± 53,98	
F0 DP	Genótipo LL	22	44,50 ± 26,33	0,727
	Genótipo (LS + SS)	53	43,10 ± 17,15	
Duração	Genótipo LL	22	1,66 ± 0,34	0,325
	Genótipo (LS + SS)	53	1,59 ± 0,27	
Elocução	Genótipo LL	22	5,63 ± 1,16	0,325
	Genótipo (LS + SS)	53	5,84 ± 1,01	
Intensidade	Genótipo LL	22	79,47 ± 4,00	0,295
	Genótipo (LS + SS)	53	80,59 ± 4,653	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Para a emoção nojo, o grupo de portadores de genótipo (LS + SS) apresentou F₀ mínima significativamente mais baixa em relação ao grupo de genótipo LL (TAB. 14). Em relação aos demais parâmetros, não foi verificada diferença estatisticamente significativa no nível de significância de 5%.

TABELA 14

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emissão nojo segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				NOJO
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F0 Min	Genótipo LL	22	130,44 ± 48,46	0,025
	Genótipo (LS + SS)	53	104,47 ± 33,45	
F0 Max	Genótipo LL	22	273,00 ± 72,83	0,658
	Genótipo (LS + SS)	53	273,25 ± 96,04	
F0 Média	Genótipo LL	22	188,69 ± 45,95	0,133
	Genótipo (LS + SS)	53	168,87 ± 39,02	
F0Mediana	Genótipo LL	22	188,86 ± 51,69	0,163
	Genótipo (LS + SS)	53	165,91 ± 42,93	
F0 DP	Genótipo LL	22	43,45 ± 24,91	0,442
	Genótipo (LS + SS)	53	36,81 ± 22,68	
Duração	Genótipo LL	22	1,84 ± 0,38	0,068
	Genótipo (LS + SS)	53	1,69 ± 0,30	
Elocução	Genótipo LL	22	5,09 ± 1,05	0,068
	Genótipo (LS + SS)	53	5,52 ± 1,06	
Intensidade	Genótipo LL	22	74,09 ± 6,98	0,103
	Genótipo (LS + SS)	53	71,76 ± 3,47	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

A análise comparativa dos valores de freqüência fundamental, intensidade e duração das emoções alegria, tristeza e susto entre portadores de genótipo LL e portadores de genótipo (SS + LS) não apresentaram diferença estatisticamente significativa (TAB. 15, 16 e 17, respectivamente).

TABELA 15

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção alegria segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				ALEGRIA
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F0 Min	Genótipo LL	22	124,78 ± 37,70	0,422
	Genótipo (LS + SS)	53	117,34 ± 39,63	
F0 Max	Genótipo LL	22	339,42 ± 104,96	0,569
	Genótipo (LS + SS)	53	323,75 ± 101,63	
F0 Média	Genótipo LL	22	218,06 ± 67,28	0,376
	Genótipo (LS + SS)	53	201,35 ± 58,21	
F0Mediana	Genótipo LL	22	222,52 ± 76,13	0,485
	Genótipo (LS + SS)	53	206,04 ± 63,32	
F0 DP	Genótipo LL	22	51,17 ± 24,61	0,340
	Genótipo (LS + SS)	53	45,23 ± 24,18	
Duração	Genótipo LL	22	1,95 ± 0,39	0,192
	Genótipo (LS + SS)	53	1,82 ± 0,37	
Elocução	Genótipo LL	22	4,81 ± 1,01	0,192
	Genótipo (LS + SS)	53	5,14 ± 1,05	
Intensidade	Genótipo LL	22	75,75 ± 5,98	0,196
	Genótipo (LS + SS)	53	78,27 ± 5,90	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.

FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

TABELA 16

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção tristeza segundo o genótipo (LL versus LS + SS).

				TRISTEZA
	Genótipo	n	Média ± DP	Valor p*
F0 Min	Genótipo LL	22	120,08 ± 43,84	0,642
	Genótipo (LS + SS)	53	116,51 ± 44,16	
F0 Max	Genótipo LL	22	275,15 ± 112,73	0,185
	Genótipo (LS + SS)	53	237,65 ± 95,50	
F0 Média	Genótipo LL	22	185,95 ± 52,75	0,111
	Genótipo (LS + SS)	53	163,27 ± 46,65	
F0Mediana	Genótipo LL	22	183,34 ± 54,04	0,114
	Genótipo (LS + SS)	53	161,94 ± 47,94	
F0 DP	Genótipo LL	22	36,90 ± 22,91	0,083
	Genótipo (LS + SS)	53	27,85 ± 18,15	
Duração	Genótipo LL	22	1,87 ± 0,38	0,478
	Genótipo (LS + SS)	53	1,80 ± 0,41	
Elocução	Genótipo LL	22	4,99 ± 0,97	0,478
	Genótipo (LS + SS)	53	5,25 ± 1,17	

Intensidade	Genótipo LL	22	68,88 ± 5,81	0,650
	Genótipo (LS + SS)	53	69,48 ± 5,41	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

TABELA 17

Comparação entre as médias dos parâmetros acústicos para a emoção susto segundo o genótipo (LL versus LS + SS)

	Genótipo	n	Média ± DP	SUSTO
				Valor p*
F0 Min	Genótipo LL	22	137,46 ± 62,66	0,328
	Genótipo (LS + SS)	53	115,96 ± 33,93	
F0 Max	Genótipo LL	22	319,64 ± 109,28	0,898
	Genótipo (LS + SS)	53	320,24 ± 109,41	
F0 Média	Genótipo LL	22	231,02 ± 71,92	0,116
	Genótipo (LS + SS)	53	204,50 ± 62,31	
F0Mediana	Genótipo LL	22	234,67 ± 76,31	0,092
	Genótipo (LS + SS)	53	203,62 ± 66,33	
F0 DP	Genótipo LL	22	45,51 ± 23,84	0,269
	Genótipo (LS + SS)	53	53,86 ± 28,93	
Duração	Genótipo LL	22	1,64 ± 0,38	0,633
	Genótipo (LS + SS)	53	1,59 ± 0,37	
Elocução	Genótipo LL	22	5,83 ± 1,50	0,633
	Genótipo (LS + SS)	53	5,96 ± 1,35	
Intensidade	Genótipo LL	22	76,22 ± 5,78	0,340
	Genótipo (LS + SS)	53	77,29 ± 4,54	

* Teste da Mediana Mann-Whitney, nível de significância 0,05.
 FONTE: Arquivo pessoal, 2007.

Em suma, neste agrupamento, foi verificada diferença na frequência fundamental das emoções medo e nojo.

5.3.1.2 Genótipo SS versus Genótipo LS versus Genótipo LL

Inicialmente, aplicou-se o teste estatístico de normalidade de Shapiro Wilk, para verificar a distribuição das variáveis. Muitas das variáveis não apresentaram distribuição normal para casos e/ou controles. Então, optou-se por utilizar o teste de Kruskal Wallis, que é um teste não paramétrico, equivalente ao teste ANOVA da análise paramétrica. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos parâmetros acústicos avaliados. Esses valores foram confirmados através do teste estatístico de Dunn.

5.3.3 Comparação entre os genótipos e os grupos estudados

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os genótipos e os grupos estudados, conforme já mostrado nos gráficos 1 e 2.

6 DISCUSSÃO

6.1 Descrição e pareamento da amostra

6.1.1 Caracterização da amostra e comparação entre variáveis de pareamento

A consistência e a validade das medidas acústicas são influenciadas por fatores que afetam a qualidade da gravação da amostra de fala, além de fatores individuais como sexo, idade, variabilidade intra e interpessoal, tipo de microfone, ruído ambiental, hardware computacional, e software de análise. (DELIYSKI *et al.*, 2005). Também é um consenso que vozes masculinas e femininas são fundamentalmente diferentes em decorrência de propriedades fisiológicas básicas. Estudos também comprovam a influência da idade na qualidade vocal. (MIRANDA, 2001; VALENTE, 2002, AZEVEDO, 2003, DELIYSKI *et al.*, 2005). Entretanto, para controlar estas variabilidades é necessário realizar medições em pelo menos seis falantes com vozes estáveis. (DELIYSKI *et al.*, 2005). Tendo por base esse fato, as medidas acústicas realizadas neste trabalho são consistentes e válidas tanto para casos como para todos os agrupamentos, em relação às variáveis em questão. O tipo de microfone usado na análise acústica da fala também tem um impacto significativo: microfone cardióide oferece melhor qualidade de gravação das amostras de fala, em relação ao microfone omnidirecional. Conforme descrito na metodologia, as gravações da fala foram realizadas seguindo essas orientações, garantindo, assim, a qualidade acústica das gravações.

Inicialmente, a amostra, constituída por parentes de primeiro grau de portadores de autismo, que serão chamados de casos, e por controles (sem parentes de primeiro grau de autismo) foi comparada em relação a sexo, estado civil, escolaridade e situação empregatícia, uso de medicamento, doenças clínicas associadas, idade e história familiar de comportamento suicida. Casos e controles são semelhantes em todas as variáveis, exceto as duas últimas. De fato, os controles são mais jovens do que os casos, entretanto, acredita-se que esse aspecto

não reduz a confiabilidade dos dados, uma vez que a diferença da média das idades é de apenas 5 anos o que, provavelmente, não é suficiente para influenciar na variação prosódica. (MIRANDA, 2001).

Observou-se, também, frequência significativamente maior de história de comportamento suicida em familiares de primeiro grau nos casos, quando comparados aos controles, porém, sem associação com o polimorfismo 5-HTTLPR. Não foram encontrados, na literatura, estudos que correlacionassem história familiar de suicídio e autismo, mas acredita-se que isso pode estar associado a dois fatores: primeiro, como já descrito por outros autores (MILES *et al.*, 2003; LARSON *et al.*, 2004), há uma frequência maior de transtornos psiquiátricos em parentes de autistas já que se sabe que a doença psiquiátrica é condição *sine qua non* para a ocorrência de comportamento suicida. (BERTOLOTE *et al.*, 2004; ARSEMAULT-LAPIERRE *et al.*, 2004). Em segundo lugar, essa maior associação poderia ser explicada por maior frequência do alelo S nos familiares de autistas, já que o comportamento suicida tem sido consistentemente associado ao alelo S dessa mutação. (CAMPI-AZEVEDO *et al.*, 2003; LI; HE, 2007). Entretanto, neste estudo, não foi observada diferença na frequência dos genótipos daqueles que tinham história de comportamento suicida e de quem não tinha. Este trabalho não foi projetado para esse fim, pois exigiria uma amostra significativamente maior dada a complexidade do comportamento suicida, que resulta da influência de múltiplos genes interagindo entre si e com o ambiente. (CORREA *et al.*, 2004).

Não foi encontrada, também, diferença na frequência genotípica do polimorfismo do transportador de serotonina entre casos e controles. Os achados de associação entre SLC6A4 e autismo são controversos na literatura. (GUPTA; STATE, 2007). O achado aqui exposto está de acordo com os estudos realizado por Klauck *et al.* (1997), Guhathakurta (2006) e Ramoz *et al.* (2006), em que a frequência alélica entre os controles e parentes de autistas não mostrou variação estatisticamente significativa. De novo, entretanto, este estudo não foi desenhado para essa finalidade. Talvez essa não associação também possa ser justificada pelo fato de terem sido avaliados os parentes de autistas e não os próprios autistas. Caso o objetivo fosse ter poder estatístico suficiente para, com relativa segurança, afirmarmos que tal associação não existe, seria necessário aumentar, substancialmente, a amostra a ser avaliada.

6.2 Comparação dos achados acústicos entre parentes de primeiro grau de autismo e controles

A função principal das emoções é mobilizar o organismo para lidar, rapidamente, com importantes situações interpessoais inesperadas, preparando o corpo para reagir do modo que fora adaptativo no passado filogenético. (EKMAN, 1999). É importante notar que elas podem ocorrer e, efetivamente, ocorrem, independentemente da presença de outros indivíduos ou pensamentos.

Emoções básicas são aquelas que preenchem os seguintes critérios: (a) presença de sinais universais distintos, reconhecidos transculturalmente; (b) fisiologia distinta; (c) avaliação automática; (d) presença em outros primatas; (e) início rápido; (f) duração breve; (g) experiência subjetiva distinta; (h) pensamentos e memórias distintas. (EKMAN, 1999).

Sabe-se, hoje, que existem pelo menos seis emoções básicas: medo, raiva, susto, tristeza, alegria e nojo. (EKMAN, 1999; EKMAN; FRIESEN, 2003).

Russel *et al.* (2003) propuseram que as emoções podem provocar diferentes expressões vocais e relataram que a média da frequência fundamental bem como as medidas de variabilidade da frequência fundamental (como por exemplo, o desvio padrão de F_0 , a variância de F_0 , a diferença entre F_0 máxima e a F_0 mínima) são os parâmetros acústicos mais comumente abordados nas pesquisas de expressão vocal da emoção. Recentemente, a média da intensidade do enunciado também tem mostrado um parâmetro fácil de mensurar e confiável para o estudo da prosódia afetiva.

Na análise dos parâmetros acústicos, foram usados, principalmente, testes estatísticos não paramétricos. A estatística paramétrica envolve dois pressupostos referentes à distribuição da população que está sendo amostrada. O primeiro é que os dados seguem uma distribuição normal, e o segundo é que os dados entre diferentes sujeitos são independentes. Quando essas suposições são violadas, seja devido ao tamanho amostral ou por inexistência de comportamento normal, deve-se utilizar como alternativa as técnicas estatísticas não paramétricas; tais técnicas não fazem nenhuma suposição sobre a distribuição e a natureza independente dos dados.

Neste estudo foi observada a diferença entre casos e controles nos

parâmetros acústicos de duração, taxa de elocução, intensidade da emoção raiva e em praticamente todos os parâmetros da frequência fundamental na emoção susto.

Com relação à emissão neutra os valores encontrados estão dentro do esperado para a população escolhida, e os grupos (casos e controles) são equivalentes para essa emissão, nos parâmetros analisados. É importante ressaltar que existe uma semelhança entre os parâmetros acústicos da emissão neutra obtidos neste estudo e os dados relatados na literatura acerca dos valores médios desta emissão. De acordo com Behlau (1997), os valores de frequência média de falantes do português brasileiro varia entre 80 a 250 Hz. Encontrou-se o valor de 175,5 Hz para parentes de autistas e de 177,5 Hz para controle. Os valores de F_0 min e F_0 max também estão dentro dos limites de normalidade para ambos os grupos. A duração está relacionada ao tempo total do enunciado e corresponde à duração física mensurável dos eventos articulatórios do enunciado com a entonação neutra. Foi obtido o valor médio de 1,93 ($\pm 0,37$) segundos para controles e de 2,01 ($\pm 0,42$) para parentes de primeiro grau de pais de autistas ($p=0,691$). Portanto, a equivalência entre os grupos para a emissão neutra, permite supor que as diferenças encontradas na emissão do mesmo enunciado com as emoções básicas sejam decorrentes da diferença na prosódia afetiva e não, decorrente de outros fatores.

Quando se ouve uma conversa percebe-se, intuitivamente, se a fala acontece de forma rápida ou lenta. A percepção da velocidade de fala pode ser mensurada e, conseqüentemente, pode-se obter um “padrão de normalidade”, que possibilita quantificar se a fala é normal, lenta ou rápida. O fato de acelerar ou diminuir a velocidade de fala pode indicar uma estratégia prosódica, uma vez que a fala rápida pode sinalizar ao ouvinte que o falante não quer ser interrompido (CAGLIARI, 2002), bem como denotar ansiedade e tensão. (BEHLAU, 1997). Já a diminuição da velocidade pode indicar desmotivação, tristeza, desânimo, insegurança (BEHLAU, 1997), lentidão de pensamento, falta de organização de idéias além de indicar ao ouvinte que o falante deseja omitir dados do discurso ou que está terminando o que está dizendo. (CAGLIARI, 2002). A velocidade de fala pode ser medida a partir da taxa de elocução, que corresponde ao número de sílabas por segundo que um falante emite, incluindo as pausas; quanto mais rápido a pessoa falar, maior o número de sílabas por segundo. Valente (2003) avaliou a leitura de 10 falantes do português brasileiro de Belo Horizonte e encontrou um valor médio de 5,42

sílabas/segundos. Guaitella *et al.* (1995) avaliaram a leitura e a fala espontânea e verificaram um valor menor de taxa de elocução para o segundo parâmetro (6,17 síl/s para fala espontânea e 5,56 sil/s para leitura).

A intensidade do falante pode variar de acordo com vários fatores, entre eles a distância dos participantes, o contexto sociolinguístico e aspectos emocionais. Uma fala com baixa intensidade pode indicar tristeza ou medo, entre outros. A alta intensidade pode indicar raiva, poder, alegria. A intensidade média de uma conversação em ambiente silencioso varia entre 55 dB a 75 dB. (RUSSO, 1993). Tanto os casos quanto os controles apresentaram valores médios dentro do esperado: $72,51 \text{ Hz} \pm 5,35 \text{ Hz}$ e $73,16 \text{ Hz} \pm 4,87 \text{ Hz}$, respectivamente.

Willians e Stevens (1972) realizaram análise acústica da emoção raiva em voluntários sadios e constataram que ela apresenta maior velocidade de fala. Com relação a essa emoção, a taxa de elocução dos casos foi maior que a dos controles ($p=0,022$). Isso revela uma tendência à utilização de uma fala mais lentificada pelos casos em relação aos controles. Ressalta-se, ainda, que para esse parâmetro, apesar da diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos, os valores médios encontram-se dentro dos limites relatados pela literatura. (VALENTE, 2003). Os casos apresentaram menor intensidade de fala em relação aos controles. Pode-se inferir que quanto melhor a expressão da raiva, maior a intensidade da emissão e menor a sua duração, porque, sendo a vocalização um ato motor, num momento de tensão em decorrência da raiva, maior será a pressão de ar subglótica, maior fluxo aéreo e menor resistência glótica. Esses dados sugerem uma menor expressão de raiva na vocalização de parentes de primeiro grau de autistas e, conseqüentemente, um padrão vocal diferente do grupo controle.

A entonação, como parte de um complexo gestual, tem a função primária de sinalizar a emoção. (MIRANDA, 2001). A velocidade da fala diz respeito à agilidade de encadear os diferentes ajustes motores necessários à articulação e alteração neste parâmetro pode comprometer a efetividade da transmissão da mensagem. (MIRANDA, 2001). Este trabalho mostrou que os parentes de primeiro grau de portadores de autismo apresentam fala mais lenta em relação aos controles, sugerindo uma menor expressão dessa emoção nos casos.

A raiva é uma emoção claramente ancestral e primitiva do ponto de vista evolutivo. (CLONINGER *et al.*, 1993). No aspecto neurobiológico, ela está conceitualmente relacionada à impulsividade apetitiva, à saliência do estímulo em

relação ao corpo amigdalóide e ao núcleo acumbens e estriato ventral. (LARA; AKISKAL, 2006). Lara e Akiskal (2006) propuseram que os corpos amigdalóide e o estriado ventral, juntamente com o córtex do giro do cíngulo, são, provavelmente, as regiões mais importantes em relação ao temperamento, comportamento e humor, e suas conexões com o córtex pré-frontal parecem ser regulatórias. Stein *et al.* (2002) verificaram que o corpo amigdalóide está particularmente ativo no processamento de expressões de raiva. Estudos de imagem funcional têm relatado diferenças na ativação dos corpos amigdalóides frente às expressões faciais de medo e raiva em indivíduos com autismo. Nacewicz *et al.* (2006) relataram que familiares de autistas apresentam deficits comunicativos e sociais e isso pode ser decorrente de diferenças no corpo amigdalóide.

Na emoção alegria, a F_0 max de ambos os grupos excederam os valores de frequência média de falantes do português brasileiro. (BEHLAU, 2007). Ou seja, nessa emoção, ambos os grupos apresentaram uma frequência mais aguda. Esse achado está de acordo com Willians e Stevens (1972) que relataram que, na alegria, verifica-se F_0 mais agudo, com maior variabilidade e maior velocidade de fala.

Em relação à tristeza, ao serem analisadas as médias da F_0 DP, pôde-se verificar que elas são semelhantes e apresentam pouca variação na F_0 nos dois grupos. Isso está de acordo com a hipótese de que a tristeza é caracterizada por menor variabilidade de F_0 . (WILLIANS; STEVENS, 1972).

Na expressão do susto, verifica-se que os casos utilizaram F_0 máx e F_0 DP significativamente mais baixas em relação aos controles, o que pode sugerir uma menor variação da F_0 nos casos em relação aos controles e, conseqüentemente, uma redução da expressão do susto. O valor quase idêntico de F_0 min para os dois grupos e a diferença estatisticamente significativa de F_0 max, indica ainda que os casos utilizaram uma menor tessitura vocal na expressão dessa emoção. A F_0 mediana ($p=0,026$) e a F_0 média ($p=0,017$) dos controles é significativamente maior que o de casos, sugerindo a utilização de uma frequência usual mais baixa para o grupo de parentes de primeiro grau de autistas quando comparados aos controles, ou seja, os casos usam um padrão não usual de F_0 para expressar a emoção susto.

6.3 Comparação dos achados acústicos entre portadores do genótipo (SS e LS) e portadores do genótipo LL

A comparação dos dados da análise acústica por genótipo (SS+SL versus LL), leva à constatação de que ocorre diferença na frequência fundamental das emoções medo e nojo.

Scherer (1995) descreveu as seguintes características para a expressão vocal do medo: aumento da F_0 média, variação de F_0 . Os achados desta pesquisa são consistentes com os relatados anteriormente, uma vez que a medida mais significativa para essa emoção foi frequência fundamental. Em portadores de alelo S, verificou-se uma tendência à utilização de uma faixa de frequência reduzida; e a curva melódica apresentou contornos distintos entre os grupos avaliados (verificado pela F_0 SD). Dois estudos de associação entre autismo e transportador de serotonina constataram que portadores de autismo com pelo menos um alelo S do 5-HTTLPR apresentam maior severidade dos sintomas do domínio social/comunicativo e do subdomínio conversação. Mais uma vez, ressalta-se que a prosódia afetiva é primordial para uma comunicação eficaz e para interação social, e a função serotoninérgica - que tem como um importante elemento o transportador de serotonina - participa de modo decisivo, do comportamento emocional. A diminuição da expressão vocal do medo e nojo em portadores de pelo menos um alelo S indica que, talvez, a expressão dessas emoções possam ser moduladas pelo sistema serotoninérgico. Futuros estudos são necessários para confirmar a hipótese de que os portadores do alelo S expressam, de forma mais restrita, a emoção medo e nojo.

Na emoção medo, os dois grupos são diferentes em relação à frequência fundamental ($p=0,022$). Destaca-se, porém, que os portadores de pelo menos um alelo S (SS + LS) apresentaram valor médio de F_0 mínima maior que o do grupo homocigoto para L e valor médio de F_0 máxima menor que o do grupo homocigoto para L. Isso pode sugerir uma tendência à utilização de uma faixa de frequência mais restrita por esse grupo, para a expressão da emoção medo.

A maioria dos autores divide as emoções em aversivas e apetitivas. Emoções aversivas levariam a um afastamento do indivíduo do estímulo emocionalmente competente. Entre as emoções aversivas, talvez o medo seja a mais saliente e denote a ameaça mais iminente. (PHAN *et al.*, 2004).

Os portadores do alelo S apresentam prejuízo na capacidade individual de lidar com eventos estressores, aumento de frequência de traços de personalidade ansiosos e elevado risco para desenvolver transtornos depressivos diante de situações ambientais adversas, quando comparados aos homocigotos L. (GONDA *et*

al., 2007; CHAMPOUX *et al.*, 2002). Uma importante interação gene-ambiente ocorre no caso do polimorfismo do 5HTT e tem sido independentemente replicada. (PEZAWAS *et al.*, 2005). Diversos estudos indicam que o corpo amígdaloide é a principal estrutura associada ao fenótipo emocional relacionado ao alelo S. (HARIRI; BROWN, 2005; HARIRI *et al.*, 2006; SERRETI *et al.*, 2006)

Em metanálise, Phan e colaboradores revisaram, em 2002, 55 publicações de neuroimagem funcional (PET e fMRI) em indivíduos submetidos a diferentes tarefas emocionais e verificaram que, em 60% dos estudos, estímulos de medo ativaram o corpo amígdaloide. (PHAN *et al.*, 2002). Diversas evidências sugerem que o corpo amígdaloide é responsável pela detecção, geração e manutenção de emoções relacionadas ao medo. (ADOLPHS *et al.*, 2005). As ativações do corpo amígdaloide associadas ao medo também se estendem a modalidades como as palavras (ISENBERG *et al.*, 1999) e vocalizações (PHILLIPS *et al.*, 1998). Segundo Whalen *et al.* (1998), o corpo amígdaloide pode ser considerado um componente de um sistema constante de vigilância, que é, preferencialmente, recrutado durante a percepção de estímulos emocionais ambíguos, a fim de sinalizar relevância ou saliência diante de um contexto de informações adicionais.

A substância cinzenta periaquedutal é a estrutura neural mais importante para expressão emocional vocal (Jurgens, 2002a) e recebe aferências de um grande número de estruturas como o córtex anterior do giro do cíngulo, septo, corpo amígdaloide, núcleo da estria terminal, região pré-óptica, hipotálamo e tálamo medial. (JURGENS, 2002a; JÜRGENS, 2002b; DUJARDIN, 2005). A combinação dessas aferências pode suprir a substância cinzenta periaquedutal com as informações necessárias para exercer, de maneira efetiva, a sua função.

Estudos de neuroimagem funcional têm tentado relacionar o 5HTTLPR e os níveis de ativação de circuitos neurais relacionados ao comportamento emocional, especificamente o corpo amígdaloide e suas conexões com o córtex pré-frontal. Hariri e colaboradores, em 2002, realizaram um estudo em que a atividade do corpo amígdaloide mensurada por ressonância magnética funcional de portadores do alelo S e do alelo L foram comparadas durante uma tarefa de reconhecimento de emoções faciais de raiva e medo. Concluíram que os portadores do alelo S apresentavam maior ativação do corpo amígdaloide à direita. (HARIRI, 2002). Diversos trabalhos seguintes replicaram o achado original em voluntários sadios, sem história psiquiátrica, constatando que os mecanismos de vulnerabilidade

relacionados aos alelos de risco podem estar presentes em pessoas híidas. (HEINZ *et al.*, 2006; HARIRI, 2006). Estudos realizados com uma estratégia de neuroimagem multimodal (*voxel based structural MRI and fMRI*) também têm identificado alterações estruturais, como redução do volume de substância cinzenta no córtex do giro do cíngulo perigenual e corpo amigdalóide em portadores do alelo S (Pezawas *et al.*, 2005). O giro do cíngulo é uma região com alta densidade de terminais 5HTT e recebe densas projeções do corpo amigdalóide. (HARIRI, 2005).

Estudos de ressonância magnética funcional demonstraram que durante tarefas de reconhecimento de medo e raiva existe um acoplamento funcional diminuído entre o cíngulo e o corpo amigdalóide em indivíduos com alelo S (Heinz, 2004), e que a magnitude desta interação é um bom preditor de comportamentos ansiosos. (PEZAWAS *et al.*, 2005).

Esses achados sugerem que a relativa perda de função 5HTT pode alterar, dinamicamente, circuitos neurais que irão mediar reatividade emocional (via corpos amigdalóides), assim como regular e integrar tal reatividade (via córtex pré-frontal). (PEZAWAS *et al.*, 2005; HARIRI, 2006). É importante salientar que essa alteração na ativação neural é um traço estável e hereditário, que por si só não prediz desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.

Dessa forma, os achados citados acima podem sustentar nossos resultados segundo os quais os portadores do alelo S expressam de forma diferencial e mais restrita à emoção medo em relação aos homocigotos LL. Essa expressão emocional diferencial pode estar relacionada a ativações diferenciais do corpo amigdalóide constatadas, em diversos estudos, em portadores do alelo S, como resultado de uma homeostase serotoninérgica alterada em estágios precoces do desenvolvimento.

Na emoção nojo, os portadores do genótipo SS + LS apresentaram F_0 mínima menor que o genótipo LL. Isso pode sugerir uma tendência à utilização de melodias mais baixas pelos indivíduos daquele grupo e, por sua vez, pode indicar o emprego de uma menor tessitura vocal durante a fala dos portadores de genótipo (LS + SS).

A principal estrutura neuroanatômica relacionada à emoção nojo é a ínsula. (PAULUS, 2006; JABBI, 2006; HABIB *et al.*, 1995). Wise *et al.* (1999) propõem que a ínsula atua como uma função mediadora entre a entrada auditiva, a saída da fala e a intenção (motivação) comunicativa. Sua conclusão é baseada no fato de a ínsula estar anatomicamente em conexão direta com o córtex facial sensoriomotor, área de

Broca, córtex auditivo primário, córtex auditivo secundário, além de várias estruturas do sistema límbico, como a região anterior do giro do cíngulo, córtex orbital e corpo amigdalóide. Tal circuitaria pode estar afetada em portadores do alelo S como citado acima. Além disso, Damásio e colaboradores, em 2000, propuzeram que a ínsula poderia estar engajada na recordação e geração de estado emocional interno, representando o correlato neural do estado mental que conhecemos como sentimento. Assim, os achados de expressão diferencial do nojo em portadores do alelo S podem apontar para que futuros estudos investiguem a ativação da ínsula em relação às variantes alélicas do polimorfismo funcional do transportador de serotonina.

Analisando os resultados dos parâmetros vocais em conjunto, pode-se perceber que tanto os parentes de primeiro grau de autistas quanto os portadores de pelo menos um alelo S apresentam prejuízos na expressão de emoções aversivas. Conforme relatado anteriormente (HARIRI, 2002), portadores do alelo S apresentam atividade do corpo amigdalóide diferenciada frente a estímulos aversivos, principalmente para as emoções faciais medo e raiva. Esses achados também se estenderam para modalidades como palavras e vocalizações. (ISENBERG, 1998). Esses estudos mostram que o transportador de serotonina está implicado no processamento emocional que se faria de forma diferente em função do genótipo do indivíduo.

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho analisou-se a associação entre os correlatos acústicos afetivos em parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo, comparando-os com um grupo controle. Além disso, estes achados foram correlacionados às frequências genotípicas do transportador de serotonina (5HTTPRL).

Foram encontradas alterações nas medidas da prosódia afetiva para ambos os agrupamentos, em relação ao parentesco com autista e em relação ao genótipo do transportador de serotonina.

Em relação aos parentes de primeiro grau de autistas verificou-se que:

- durante a expressão da emoção raiva, apresentaram emissão com maior duração, menor intensidade, e maior taxa de elocução em relação aos controles. Considerando que a expressão da raiva é caracterizada, principalmente, por um aumento de intensidade vocal e menor duração da emissão, esse achado sugere que os casos expressam menos a raiva em relação aos controles;

- durante a expressão do susto, utilizaram uma frequência fundamental usual mais baixa em relação aos controles. Considerando que a emoção susto é caracterizada por uma da frequência fundamental mais alta, os achados sugerem que os casos expressam o susto com menor intensidade.

Verificamos que os portadores de pelo menos um alelo S do 5-HTTLPR apresentaram:

- menor frequência fundamental mínima na emissão nojo. Este dado sugere que os portadores do alelo S apresentam menor tessitura vocal durante a expressão desta emoção.

- no que se refere à expressão do medo, os portadores do alelo S têm menor variação na frequência fundamental que os controles. Considerando que a frequência fundamental é um parâmetro essencial para a avaliação da prosódia afetiva, pode-se deduzir que os casos apresentam menor expressão do medo.

Todas as alterações se referiam à expressão de emoções classificadas como negativas ou aversivas em que há recrutamento dos corpos amigdalóides para sua expressão. Há relatos na literatura de que, em ambos os grupos em que encontramos menor expressão da prosódia afetiva (parentes de autistas e

portadores do alelo S), existem uma ativação diferencial dos corpos amigdalóides durante o processamento emocional. Isso pode sugerir que mais de uma característica (por exemplo, parentesco e genótipo) pode conferir vulnerabilidade para alterações em estruturas responsáveis pelo processamento emocional.

Genes e comportamento não podem ser associados de maneira simplista. Sabe-se que os genes parecem atribuir susceptibilidade a doenças, juntamente com fatores do desenvolvimento, ambientais e possíveis mecanismos completamente estocásticos. Para facilitar estudos genéticos em transtornos psiquiátricos, usamos o conceito de endofenótipos. Os endofenótipos parecem estar mais próximos da alteração genética específica que a classificação de doença definida pelo DSM-IV.

Conforme apontado por Gottesman (2003), o endofenótipo ou fenótipo intermediário é frequentemente usado como um termo descritivo para variáveis intervenientes discretas, geneticamente determinadas, que podem ser parte de uma doença complexa, que pode não ser identificada a olho nu, muitas vezes sendo necessária uma avaliação específica.

Considerando-se os critérios para que um traço seja um endofenótipo, verifica-se que: (1) a prosódia afetiva está associada ao autismo; (2) é herdável: conforme relatado anteriormente, portadores de pelo menos um alelo S do 5-HTTLPR apresentam maior gravidade de sintomas do domínio social-comunicativo e de conversação em relação aos indivíduos homocigotos LL, e estudos com gêmeos monozigoto constataram que o irmão não afetado pelo autismo apresenta alterações de linguagem, incluindo a prosódia afetiva; (3) indivíduos autistas apresentam alterações estáveis de prosódia; (4) pais de autistas apresentam maior prevalência de déficits de fala e da função pragmática da linguagem e embotamento afetivo em relação a controles; (5) alterações na prosódia afetiva também pode ser encontradas em outras patologias psiquiátricas, como a esquizofrenia e depressão, ou seja, pode não ser específica para um único transtorno psiquiátrico.

Diante da complexidade fenotípica dos transtornos neuropsiquiátricos como o autismo, entende-se que outras mutações que influenciem a homeostase serotoninérgica além das correlações entre expressão e reconhecimento de emoções na face e na voz são férteis horizontes de pesquisa.

Este estudo aponta a importância e a possibilidade de que a prosódia afetiva seja um candidato potencial a endofenótipo, já que preenche alguns dos critérios primordiais para sua viabilidade.

Assim, as conclusões aqui expostas indicam para a necessidade de avaliações da prosódia afetiva como um fenótipo intermediário. Futuras pesquisas serão necessárias para que se essa hipótese, contribuindo para elucidação da patofisiologia de transtornos neuropsiquiátricos que apresentem alterações no processamento emocional.

REFERÊNCIAS

- BERTOLINO, G. et al. Variation of Human Amygdala Response During Threatening Stimuli as a Function of 5'HTTLPR Genotype and Personality Style. **Biological Psychiatry**. v. 57, ed. 12, p.1517-25, jun. 2005.
- ABRAMSON RK, WRIGHT HH, CARPENTER R, et al.. Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.19, n. 3, p.397-407, jun. 1989.
- ACKERMANN, H., RIECKER, A. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: A review and a hypothesis a review and hypotesis. **Brain and language**. n.89, p.320-28, abr/jun. 2004.
- ADOLPHS R, GOSSSELIN F, BUCHANAN TW, TRANEL D, SCHYNS P, DAMASIO AR. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. **Reviews Nature**. v. 433, n. 7021, p. 68-72, jan. 2005.
- ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO H, DAMASIO AR. Fear and the human amygdala. **Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 9, p.5879-91, 1jun. 1995.
- ADOLPHS, R. Neural systems for recognizing emotion. **Current Opinion in Neurobiology**. v.12, p.169-77, dez. 2002.
- ALVES, Luciana Mendonça; REIS, César Augusto da Conceição. **O estudo entonativo da persuasão na fala do vendedor**. 2002 137f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Arsenault-Lapierre G, Kim Caroline, Turecki Gustavo. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. **BMC Psychiatry**. v.4, n.1, p.37, nov. 2004.
- ATTENBURROW MJ, WILLIAMS C, ODONTIADIS J, REED A, POWELL J, COWEN PJ, HARMER CJ. Acute administration of nutritionally sourced tryptophan increases fear recognition. **Psychopharmacology (Berl)**. v.169, p.104-7, ago. 2003.
- AZEVEDO, L.L. **Aspectos prosódicos da fala do parkinsoniano**. 2002. 110f. Dissertação (Mestrado em Lingüística) - Faculdade de Letras da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- BAILEY A, LE COUTEUR A, GOTTESMAN I, BOLTON P, SIMONOFF E, YUZDA E, RUTTER M: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. **Psychol Med**. v.25, p.63-77, jan. 1995.
- BARTLETT CW, GHARANI N, MILLONIG JH, BRZUSTOWICZ LM. Three autism candidate genes: a synthesis of human genetic analysis with other disciplines. **Int J Dev Neurosci**. V.23, ed.2, n.3, p.221-34, apr/may 2003.
- BATTAGLIA M, OGLIARI A, ZANONI A, CITTERIO A, POZZOLI U, GIORDA R, MAFFEI C, MARINO C. Influence of the serotonin transporter promoter gene and shyness on children's cerebral responses to facial expressions. **Arch Gen**

Psychiatry. vol. 62, n1, p.85-94, jan. 2005.

BEHLAU, Mara; PONTES, Paulo. **Avaliação e tratamento das disfonias.** São Paulo: Lovise, 1997. 312 p.

BERTOLETE JM, FLEISCHMANN A, DE LEO D, WASSERMAN D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. **Crisis,** v.25, p.147-55, jan. 2004.

BOLINGER, Dwight Le Merton. Intonation its parts: melody in spoken English. London: E. Arnold, 1986. 421p

BOLTE S, POUSTKA F. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. **Psychol Med.** v.33, n.5, p.907-15, jul. 2003.

BRAFF DL, FREEDMAN R, SCHORK NJ, GOTTESMAN II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. **Schizophr Bull.** v.33, n.1, p.21-32, nov. 2007.

BRUNE CW, KIM SJ, SALT J, LEVENTHAL BL, LORD C, COOK EH Jr. 5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents With Autism. **Am J Psychiatry.** v.163, n.12, p.2148-56, jun. 2006.

Brune CW, Kim SJ, Salt J, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents With Autism. Dec 2006; 163: 2148 - 2156.

BUCHANAN TW, LUTZ K, MIRZAZADE S, SPECHT K, SHAH NJ, ZILLES K, JANCKE L. Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. **Brain research.** Cognitive brain research

CABRAL A, ISOARDI N, SALUM C, MACEDO CE, NOBRE MJ, MOLINA VA, BRANDAO ML. Fear state induced by ethanol withdrawal may be due to the sensitization of the neural substrates of aversion in the dPAG. *Exp Neurol.* 200(1):200-8, 2006.

CAGLIARI L.C. Prosódia: Algumas funções dos supra-segmentos. **Caderno de estudos lingüísticos,** Campinas, v.23, p.137-151, 1992.

CALKINS ME, et al. The consortium on the genetics of endophenotypes in schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. **Schizophr Bull.** v.33, n.1, p.33-48, jan. 2007.

CAMPI-AZEVEDO AC, BOSON W, DE MARCO L, ROMANO-SILVA MA, CORREA H. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. **Mol Psychiatry.** v.8, p.899-900, jun. 2003.

CHAMPOUX M, BENNETT A, SHANNON C, HIGLEY JD, LESCH KP, SUOMI SJ. Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. **Molecular Psychiatry.** v.7, n.10, p.1058-63, out. 2006.

CORREA H. et al. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. **Acta Psychiatrica Scandinavica.** v.110, n.6, p.459-464. dec. 2004.

CRYSTAL, D. Prosodic systems and intonation in English. Cambridge: Cambridge University Press, 1969.

DARWIN C. The Expression of the Emotions in Man and Animals. London: Murray. 1872.

DAVIS P J., ZHANG S. P., WINKWORTH A., AND BANDLER R. Neural Control of Vocalization: Respiratory and Emotional Influences. **Journal of Voice**. v.10, n.1, p.23-38, jun. 1996.

DEL-BEN CM, DEAKIN JF, MCKIE S, DELVAI NA, WILLIAMS SR, ELLIOTT R, DOLAN M, ANDERSON IM. The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an FMRI study. **Journal of Neuropsychopharmacology**. v.30, n.9, p.1724-34, set. 2005.

DELIYSKI DD, EVANS MK, SHAW HS. Adverse effects of environmental noise on acoustic voice quality measurements. **Journal of Voice**. v.19, p.15-28, jun. 2005.

DOGIL, G., ACKERMANN, H., GRODD, W., HAIDER, H., KAMP, H., MAYER, J. RIECKER, A., WILDGRUBER, D. The speaking brain: a tutorial in introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax. **Journal of neurolinguistics**. v.15, p.59-90, jun. 2002.

DUJARDIN E, JURGENS U. Afferents of vocalization-controlling periaqueductal regions in the squirrel monkey. **Brain Research ReviewsBrain**. Res.v. 1034, p.114-31, fev. 2005.

DÜSTERHOFT F, HÄUSLER U, JÜRGENS U. On the search for the vocal pattern generator. A single-unit recording study. *Neuroreport*; 11, 2031-2034, 2000.

EKMAN P, Oster H Facial Expressions of Emotion **Annual Review of Psychology**. v.30, p.527-554, jan. 1979.

EKMAN, P. Basic Emotions. In T. Dalgleish and M. Power (Eds.). *Handbook of Cognition and Emotion*. Sussex, U.K. John Wiley e Sons, Ltd., 1999.

FAWCUS, R. **Disfonias: diagnóstico e tratamento**. 2. ed. São Paulo: Revinter. 200.1

FREITAG, C M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. **Molecular Psychiatry**. v.12, n.1, p.12-22, jun. 2007.

GONDA X, RIHMER Z, JUHASZ G, ZSOMBOK T, BAGDY G. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. **Psychiatry Res**. v.149, n.3, p.261-6, jun. 2007.

GONDA X, RIHMER Z, JUHASZ G, ZSOMBOK T, BAGDY G. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. **Psychiatry Res**. v.149, n.1-3, p.261-6, jun. 2007.

GOTTESMAN I.I., GOULD T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **The American Journal of Psychiatry**. v.160, ed. 4. p.636-45, jun. 2003.

GUHATHAKURTA S, GHOSH S, SINHA S, CHATTERJEE A, AHMED S, CHOWDHURY SR, GANGOPADHYAY PK, GHOSH S, SINGH M, USHA R. Serotonin transporter promoter variants: Analysis in Indian autistic and control population. **Brain Res.** v.1092, n.1, p.28-35, jun. 2006.

GUPTA A. R; STATE MW. Recent Advances in the genetics of Autism. *Biol Psychiatry*, 2006, 2007

GUR RE, CALKINS ME, GUR RC, HORAN WP, NUECHTERLEIN KH, SEIDMAN LJ, STONE WS. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. **Schizophr Bull.** v.33, n.1, p.49-68, jun. 2007.

HABIB M, DANQUIN G, MILANDRE L, ROYERE ML, REY M, LANTERI A, SALOMON G, KALIL R. Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage, Role of the insula in human communication. **Neuropsychologia.** v.33, p.327-39, jun. 1995.

HAMMERSCHMIDT K, JURGENS U. Acoustical Correlates of Affective Prosody. **Journal of Voice.** n.89, 2006/2007.

HARIRI A R, HOLMES A. Genetics of emotional regulation: the role of serotonin transporter in neural function. **Trends in Cognitive Sciences.** 2006/2007.

HARIRI A R, V, M S., TESSITORE A, KOLACHANA B, FERA F, GOLDMAN D et al.. Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. **Science.** v.297, p.400-403, jun. 2002.

HARIRI AR, DRABANT EM, MUNOZ KE, KOLACHANA BS, MATTAY VS, EGAN MF, WEINBERGER DR. A Susceptibility Gene for Affective Disorders and the Response of the Human Amygdala. **Arch Gen Psychiatry.** v.62, p.146-152, jun. 2005.

HARIRI AR, HOLMES A. The serotonin transporter gene-link polymorphism and negative emotionality: placing single gene effects in the context of genetic background and environment. **Genes, Brain and Behav.** v.2, p. 332-335, jun. 2003.

HARIRI AR, MATTAY VS, TESSITORE A, KOLACHANA B, FERA F, GOLDMAN D, EGAN MF, WEINBERG DR. Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of Human Amygdala. *Science*, 297:400-402, 2002.

HARIRI AR, WEINBERGER DR. Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission. **Genes, Brain and Behavior**, v.2, p.341-349, jun. 2003.

HARIRI, A.R., BROWN, S.M. Serotonin. **The American Journal of Psychiatry.**

HARMER CJ, BHAGWAGAR Z, COWEN PJ, GOODWIN GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v.163, n.1, p.106-10, jun. 2002.

HARMER CJ, ROGERS RD, TUNBRIDGE E, COWEN PJ, GOODWIN GM. Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers.

Psychopharmacology (Berl). v.167, ed. 4, p. 411-7, 2003.

HARMER CJ, SHELLEY NC, COWEN PJ, GOODWIN GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. **Am J Psychiatry.** v.161, ed. 7, p. 256-63, 2004.

HEILMAN KM, LEON SA, ROSENBEEK JC. Affective aprosodia from a medial frontal stroke. **Brain Lang.** v.89, ed. 3, p.411-6, 2004.

HEILS A, TEUFEL A, PETRI S, SEEMANN M, BENDEL D, BALLING U, RIEDERER P, LESCH KP. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. **Journal Neural Transm Gen Sect.** v.102, ed.3, p. 247-54, 1995.

HEINZ A, BRAUS DF, SMOLKA MN, WRASE J, PULS I, HERMANN D, KLEIN S, GRUSSER SM, FLOR H, SCHUMANN G, MANN K, BUCHEL C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetics variation of the serotonin transporter. **Nature Neuroscience.** v. 8, p.20-21, jun. 2004.

HEINZ A, SMOLKA MN, BRAUS DF, WRASE J, BECK A, FLOR H, MANN K, SCHUMANN G, BUCHEL C, HARIRI AR, WEINBERGER DR. Serotonin Transporter Genotype (5-HTTLPR): Effects of Neutral and Undefined Conditions on Amygdala Activation. **Biol Psychiatry.** 2006,/2007.

HERRMANN MJ, HUTER T, MULLER F, MUHLBERGER A, PAULI P, REIF A, RENNER T, CANLI T, FALLGATTER AJ, LESCH KP. Additive Effects of Serotonin Transporter and Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Variation on Emotional Processing. *Cereb Cortex.* 2006, 2007.

HIRST, D e DI CRISTO, A. Intonation systems. London: Cambridge University Press, 1998.

HORNUNG JP. Review The human raphe nuclei and the serotonergic system. **Journal of Chemical Neuroanatomy.** v.26, p. 331–343, 2003.

HOZJAN, V.E KACIC Z. Emotion dependent feature extraction method. *J. Acoust. Soc. Am.*, v.119, n.5, p. 3109-20, 2006.

ISENBERG N, et al. Linguistic threat activates the human amygdale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* v.96, ed. 18, p.10456-9, 1999.

JABBI M, SWART M, KEYSERS C. Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. **Neuroimage.** 2006, 2007

JURGENS U, HAGE SR. On the role of the reticular formation in vocal pattern generation. **Behav Brain Res.** 2006, 2007.

JÜRGENS, U Neural Pathways underlying Vocal Control. **Neuroscience and Behavioral Reviews.** v.26, p. 235-258, 2002a.

JÜRGENS, U. A study of the central control of vocalization using the squirrel

monkey. **Med Eng Phys.** v.24, ed. 473, 2002b.

KANNER L. Autistic Disturbances of Affective Contact. **Nerv Child.** v.2, p.217-50, 1943.

KENT R.D., READ C. The Acoustic Analysis of Speech. Singular Publishing Group, Inc. San Diego, California. 1992.

KLAUCK S M., POUSTKA F., BENNER A., LESCH K.P, POUSTKA A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? **Human Molecular Genetics.** v.6, n.13, p.2233-38, 1997.

KLIN A. Autism and Asperger syndrome: an overview. **Rev Bras Psiquiatr.** v.28, n. 1, p.3-11, 2006.

KNUTSON B, WOLKOWITZ OM, COLE SW, CHAN T, MOORE EA, JOHNSON RC, TERPSTRA J, TURNER RA, REUS VI. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. **Am J Psychiatry.** v.155, n.3, p.373-9, 1998.

KOTZ S.A., MEYER M., ALTER K., BESSON M., VON CRANON, D.Y., FREDERICI,A.D. On the lateralization of emotional prosody: an event related functional MR investigation. **Brain Lang.** v.86, p.366-376, 2003.

KUPERMAN S, BEEGHLY JH, BURNS TL, et al.. Serotonin relationships of autistic probands and their first-degree relatives. **J Am Acad Child Psychiatry.** v.24, p.186-190, 1985.

LARA DR, AKISKAL HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. **J Affect Disord.** v.94, n.1-3, p.89-103, 2006.

LARSSON, HJ, EATON WW, MADSEN KM, VESTERGAARD M, OLESEN AV, AGERBO E, SCHENDEL D, THORSEN P, MORTENSEN PB. Risk factors for autism:perinatal factors, parental psychiatry history and socioeconomic status. **American Journal of Epidemiology.** v.15, ed. 161, n. 10, p.916-25, ago. 2005.

LEITMAN D.I., FOXE J.J., BUTLER P.D., SAPERSTEIN A., REVHEIM N., JAVITT D.C. Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. **Biol. Psychiatry.** v.58, p.56-61, 2005.

LESCH K.P., BENGEL D., HEILS A., SABOL S.Z., GREENBERG B.D., PETRI S., BENJAMIN J., MÜLLER C.R., HAMER D.H., MURPHY D.L., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science.** v.274, p.1527-31, 1996.

LESCH KP, MOSSNER R. Inactivation of 5HT transport in mice: modeling altered 5HT homeostasis implicated in emotional dysfunction, affective disorders, and somatic syndromes. **Handb Exp Pharmacol.** v.175, p.417-56, 2006.

LEVENTHAL BL, COOK EH JR, MORFORD M, et al.. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. **J Autism Dev Disord** v.20,

p.499–511, 1990.

LI D, HE L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. **Molecular Psychiatry**. v.5, n.12,p.47-54, jan. 2007.

MARSH AA, FINGER EC, BUZAS B, SOLIMAN N, RICHELL RA, VYTHILINGHAM M, PINE DS, GOLDMAN D, BLAIR RJ. Impaired recognition of fear facial expressions in 5-HTTLPR S-polymorphism carriers following tryptophan depletion. **Psychopharmacology (Berl)**. v.189, n.3, p.387-94, 2006.

MILES J, TAKAHASHI TN, HABER A, HADDEN. Autism families with a high incidence of alcoholism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.33, n. 4, p.403-15, 2003.

MILLOT, J.L., BRAND, G. Effects os pleasant and unpleasant ambient odors on human voice pitch. **Neuroscience Letters**. v.297, n.1, p.61-73, 2001.

MIRANDA, I.C.C. **Aspectos prosódicos da fala do idoso**. 2002. 103f. Dissertação (Mestrado em Lingüística).Faculdade de Letras da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MITCHELL RLC, ELLIOT R, DARRY M, at al. The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. **Neuropsychologia**. v.41, n.10, p.1410-21, 2003.

MOCKUS SM, VRANA KE. Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase. **J Mol Neurosci**. v.10, n.3, p.163-79, 1998.

MONNOT, M., ORBELO D., RICCARDO L, SIKKA S, ROSSA E. Acoustic Analyses support subjective judgments of vocal emotion. Annals of the New York Academy of **Sciences**. v.1000, p.288-92, 2003.

MURPHY DL, LERNER A, RUDNICK G, LESCH KP. Serotonin Transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics. **Molecular Interventions**. v.4, p.109-23, 2004.

MURPHY, F.C., NIMMO-SMITH, I., LAWRENCE, A.D. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. Cogn. Affect Behav. **Neurosci**. v.3, p.207-233, 2003.

NACEWICZ BM, DALTON KM, JOHNSTONE T, LONG MT, MCAULIFF EM, OAKES TR, ALEXANDER AL, DAVIDSON RJ. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. **Arch Gen Psychiatry**. v.63, n.12, p.1417-28, 2006.

PALERMO MT, et al. Recognition of schematic facial displays of emotion in parents of children with autism. **Autism**. v.10, n.4, p.353-64, 2006.

PAUL R, AUGUSTYN A, KLIN A E COLS. Perception And Production of Prosody by Speakers with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.35, n.2, p.205-20, 2005.

PAUL R., et al.Brief Report: Relations between Prosodic Performance and

Communication and Socialization Ratings in High Functioning Speakers with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.35, n.6, p.861-869, 2005.

PELL MD. Judging emotion and attitudes from prosody following brain damage. **Prog Brain Res**. v.156, p.303-17, 2006.

PEZAWAS L, et al. 5HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. **Nature Neuroscience**. v.8, p.828-834, 2005.

PHAN KL, TAYLOR SF, WELSH RC, HO SH, BRITTON JC, LIBERZON I. Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. **Neuroimage**. v.21, n.2, p.768-80, 2004.

PHAN, K.L., WAGER, T., TAYLOR, S.F., LIBERZON, I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. **Neuroimage**. v.16, p.331-348, 2002.

PHILLIPS ML, YOUNG AW, SCOTT SK, CALDER AJ, ANDREW C, GIAMPIETRO V, WILLIAMS SC, BULLMORE ET, BRAMMER M, GRAY JA. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. **Proc Biol Sci**. v.265, n.1408, p.1809-17, 1998.

PICKLES A, MURPHY M: Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. **Psychol Med**. v.28, n.2, p.385-95, 1995.

PIVEN J, PALMER P, SANTANGELO S, JACOBI D, CHILDRESS D. Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. **The American Journal of Psychiatry Genet**. v.74, n.4, p.398-411, 1997.

PRATHIKANTI S, WEINBERGER DR. Psychiatric genetics – the new era: genetic research and some clinical implications. **British Medical Bulletin**. v.74, p.107-22, 2005.

PROTOPAPAS A, EIMAS PD. Perceptual differences in infant cries revealed by modifications of acoustic features. **J Acoust Soc Am**. v.102, p. 3723-34, 1997.

PROTOPAPAS A, LIEBERMAN P. Fundamental frequency of phonation and perceived emotional stress. **J. Acoust. Soc. Am**. v.101, n.4, p. 2267-77, 1997.

RAMOZ N, REICHERT JG, CORWIN TE, SMITH CJ, SILVERMAN JM, HOLLANDER E, BUXBAUM JD. Lack of evidence for association of the serotonin transporter gene SLC6A4 with autism. **Biol Psychiatry**. v.60, n.2, p. 186-91, 2006.

REIS, César Augusto da Conceição. **Aspectos Entoacionais do Português de Belo Horizonte**. Dissertação (Mestrado em Lingüística). 1984, 155f. Faculdade de Letras da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ROSS, E.D. The aprosodias: functional and anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. **Arch. Neurology**. v.38, p. 561-569, 1981.

RUSSELL J. A., BACHOROWSKI J., FERNÁNDEZ-DOLS J. Facial and vocal expressions of emotion. **Annual Review of Psychology**. v.54, p.329-49, 2003.

SANDER D, GRANDJEAN D, POURTOIS G, SCHWARTZ S, SEGHER ML, SCHERER KR, VUILLEUMIERB P. Emotion and attention interactions in social cognition: Brain regions involved in processing anger prosody. **NeuroImage**. v.28, p.848-58, 2005.

SCHERER KR, BANSE R, WALLBOTT HG. Emotion inferences from vocal expression correlate across languages and cultures J. Cross-Cult. **Psychol**. v.32, p.76–92, 2001.

SCHERER, K. R. Vocal communication of emotion: A review of research paradigms. *Speech Communication*, 2002, 2007

SCHRAGER, O. Aspectos generales de la voz. In: GARCIA-TAPIA, R e COBETA I. Diagnóstico, tratamiento de los transtornos de la voz. Garsi: Madri, 1966.

SCOTT, S.K., YOUNG, AW, CALDER, AJ, HELLAWELL, DJ, AGGLETON, JP, JOHNSON, M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. **Nature** v.385, p.254-7, 1997.

SERRETTI A, CALATI R, MANDELLI L, DE RONCHI D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. **Curr Drug Targets**. v.7, n.12, p.1659-69, 2006.

SHAO Y, et al. Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. **Am J Hum Genet**. v.70, n.4, p.1058-61, 2002.

SHINENO S. Recognition of vocal attributes and its acoustic attributes. **Shinrigaku Kenkyu**. v.74, n.960, p.540-6, 2004.

SHRIBERG LD, PAUL R, MCSWEENEY JL, KLIN AM, COHEN DJ, VOLKMAR FR. Speech and prosody characteristics of adolescents and adults with high-functioning autism and Asperger syndrome. **J Speech Lang Hear Res**. v.44, n.5, p.1097-115, 2001.

SIDTIS J.J.; VAN LANCKER S.D. A neurobehavioral approach to dysprosody. **Semin Speech Lang**. v.24, p.93-105, 2003.

SMALLEY SL, ASARNOW RF, SPENCE MA: Autism and genetics: a decade of research. **Arch Gen Psychiatry**. v.45, n.10, p.953-61, 1988.

SPENCE SJ, et al. Stratification based on language-related endophenotypes in autism: attempt to replicate reported linkage. **The American Journal of Psychiatry**. v.141, n.6, p.591-8, 2006.

SPIKER D, et al. Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. **The American Journal of Psychiatry**. v.54, n.1, p.27-35, 1994.

STEIN MB, GOLDIN PR, SAREEN J, ZORRILLA LT, BROWN GG. Increased

amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. **Arch Gen Psychiatry.** v.59, n.11, p.1027-34, 2002.

STEPHENS, K., NICKERSON, R., e ROLLINS, A. (1983). Suprasegmental and postural aspects of speech production and their effect on articulatory skills and intelligibility. In: HOCHBERG (ed.). **Speech of the hearing impaired: Research, training and personnel preparation.** Baltimore: University Park Press. 1983. p.35-51.

SWERTS, M., VELDHUIS, R. The effect of speech melody on voice quality. **Speech Communication.** v.33, p.297-303, 2001.

SZATMARI P, MAZIADE M, ZWAIGENBAUM L, MERETTE C, ROY MA, JOOBER R, PALMOUR R. Informative phenotypes for genetic studies of psychiatric disorders. **The American Journal of Psychiatry.** 2007.

SZATMARI P, MAZIADE M, ZWAIGENBAUM L, MERETTE C, ROY MA, JOOBER R, PALMOUR R. Informative phenotypes for genetic studies of psychiatric disorders. **The American Journal of Psychiatry.** 2007.

TORDJMAN S, et al. Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. **Mol Psychiatry.** v.6, n.4, p.434-9, 2001.

TREMEAU F, et al. Facial expressiveness in patients with schizophrenia compared to depressed patients and nonpatient comparison subjects. **The American Journal of Psychiatry.** v.162, n.1, p.92-101, abr. 2005.

VAN BEZOOIJEN R, BOVES L. The effects of low-pass filtering and random splicing on the perception of speech. **Journal of Psycholinguist Research.** v.15, n.5, p.403-17, sep. 1986.

VANBOURGONDIEN, M., e WOODS, A. . Vocational possibilities for high functioning adults with autism. In: E. SCHOPLER, e G. MESIBOV (Eds.), **High functioning individuals with autism.** New York: Plenum Press. 1992. p.227-42.

WASSINK TH, SUTCLIFE JS, VIELAND VJ, PIVEN J. The molecular and cellular genetics of autism. **Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, American College of Neuropsychopharmacology,** p.549-563, 2005.

WHALEN PJ, et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. **J Neurosci.** v.18, n.1, p.411-8, 1998.

WILDGRUBER, D. The speaking brain: a tutorial in introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax. **Journal of Neurolinguistics.** v.5, n.1, p.59-90, jan. 2002.

WILDGRUBER, et al. Identification of emotional intonation evaluated by fMRI. **Neuroimage.** v.24, n.4, p.1233-41, fev. 2005.

WISE, R. J., GREENE, J., BÜCHEL, C., SCOTT, S. K., Brain regions involved in articulation. **The Lancet.** v.353, n.9158, p.1057-61, mar. 1999.

YILDIRIM S., et al. **Study of acoustic correlates associate with emotional speech.** Meeting of the ASA, San Diego, 2004.

YIRMIYA N, SHAKED M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta – analysis. **Journal of Child Psychology.** v.46, n.1, p.69-83, jan. 2005.

ZESKIND PS, SALE J, MAIO ML, HUNTINGTON L, WEISEMAN JR. Adult perceptions of pain and hunger cries: a synchrony of arousal. **Journal of Child Psychology.** v.56, n.3, p.549-54, 1985.

ZILBOVICIUS, Mônica; MERESSE, Isabelle; BODDAERT, Nathalie. Autism: neuroimaging. **Revista Brasileira Psiquiatria.** São Paulo: v.28, ed.1, p.21-8, may. 2006.

ANEXOS

ANEXO 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

Nº Registro COEP: _____

Título do Projeto: RECONHECIMENTO/EXPRESSÃO DE EMOÇÕES FACIAIS E PROSÓDIA EM PAIS DE PORTADORES DE AUTISMO: UM ESTUDO PILOTO.

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa de título: "reconhecimento/Expressão das emoções Faciais e Prosódia em Pais de Portadores de Autismo". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa. Obrigado(a).

Objetivo do estudo

O objetivo deste trabalho consiste em estudar a expressão e reconhecimento das emoções faciais e vocais em pais de portadores de autismo, comparando-os com um grupo de pessoas sem qualquer doença psiquiátrica. Também iremos estudar a associação entre os achados das emoções e a genética.

Procedimentos

Os participantes (pacientes e controles) serão submetidos a uma entrevista com um dos pesquisadores para avaliação do reconhecimento e da expressão das emoções. Gravaremos também algumas partes da entrevista para análise computadorizada da voz. Essa entrevista durará cerca de 30 minutos.

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Prof. Humberto Correa e Dra. Carla Monteiro Girodo, Dra Maila De Castro L. Neves.

Confidencialidade

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o senhor (a) queira poderá ter acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos

Esta pesquisa é sem benefício individual direto, mas as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender os mecanismos da expressão emocional nas doenças estudadas. Esta pesquisa não oferece qualquer risco ao participante. Não haverá qualquer tipo de despesa ao paciente, no que tange a materiais ou testes. Ao assinar esse termo de consentimento o senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr. (a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo a metodologia utilizada. A partir do momento que o paciente participante da pesquisa, não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar orientações, poderá procurar o Dr. Humberto Correa, responsável pela pesquisa que se encontra diariamente no departamento de Saúde Mental da UFMG (tel. 32487585), ou a Comissão de Ética em Pesquisa (tel.34994592). Declaro que pessoalmente expliquei todos os detalhes da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador _____

Eu, _____, participante voluntário, dou consentimento livre e esclarecido, para que se façam os exames necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, de _____ de 2006.

Assinatura do participante _____

ANEXO 2: Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de Minas Gerais

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0028/06

Interessado: Prof. Humberto Correa da Silva Filho
Depto. de Saúde Mental
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou *ad referendum* no dia 18 de abril de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Reconhecimento/expressão de emoções faciais e prosódia em pais de indivíduos com autismo: um estudo piloto**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO 3: Critérios Diagnósticos para Transtornos Invasivos do Desenvolvimento da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Classificação Internacional de Doenças 10^a Revisão (CID-10)

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DO AUTISMO

Pelo menos 8 dos 16 itens especificados devem ser satisfeitos.

a. Lesão marcante na interação social recíproca, manifestada por pelo menos três dos próximos cinco itens:

1. dificuldade em usar adequadamente o contato ocular, expressão facial, gestos e postura corporal para lidar com a interação social.
2. dificuldade no desenvolvimento de relações de companheirismo.
3. raramente procura conforto ou afeição em outras pessoas em tempos de tensão ou ansiedade, e/ou oferece conforto ou afeição a outras pessoas que apresentem ansiedade ou infelicidade.
4. ausência de compartilhamento de satisfação com relação a ter prazer com a felicidade de outras pessoas e/ou de procura espontânea em compartilhar suas próprias satisfações através de envolvimento com outras pessoas.
5. falta de reciprocidade social e emocional.

b. Marcante lesão na comunicação:

1. ausência de uso social de quaisquer habilidades de linguagem existentes.
2. diminuição de ações imaginativas e de imitação social.
3. pouca sincronia e ausência de reciprocidade em diálogos.
4. pouca flexibilidade na expressão de linguagem e relativa falta de criatividade e imaginação em processos mentais.
5. ausência de resposta emocional a ações verbais e não-verbais de outras pessoas.
6. pouca utilização das variações na cadência ou ênfase para refletir a modulação comunicativa.
7. ausência de gestos para enfatizar ou facilitar a compreensão na comunicação oral.

c. Padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades, manifestados por pelo menos dois dos próximos seis itens:

1. obsessão por padrões estereotipados e restritos de interesse.
2. apego específico a objetos incomuns.
3. fidelidade aparentemente compulsiva a rotinas ou rituais não funcionais específicos.
4. hábitos motores estereotipados e repetitivos.
5. obsessão por elementos não funcionais ou objetos parciais do material de recreação.
6. ansiedade com relação a mudanças em pequenos detalhes não funcionais do ambiente.

d. Anormalidades de desenvolvimento devem ter sido notadas nos primeiros três anos para que o diagnóstico seja feito.

ANEXO 4: Critérios Diagnósticos para Autismo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 4ª Edição (DSM-IV)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO AUTISMO

A. Um total de seis (ou mais) itens de (1), (2), e (3), com pelo menos dois de (1), e um de cada de (2) e (3).

1. Marcante lesão na interação social, manifestada por pelo menos dois dos seguintes itens:

a. destacada diminuição no uso de comportamentos não-verbais múltiplos, tais como contato ocular, expressão facial, postura corporal e gestos para lidar com a interação social.

b. dificuldade em desenvolver relações de companheirismo apropriadas para o nível de comportamento.

c. falta de procura espontânea em dividir satisfações, interesses ou realizações com outras pessoas, por exemplo: dificuldades em mostrar, trazer ou apontar objetos de interesse.

d. ausência de reciprocidade social ou emocional.

2. Marcante lesão na comunicação, manifestada por pelo menos um dos seguintes itens:

a. atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem oral, sem ocorrência de tentativas de compensação através de modos alternativos de comunicação, tais como gestos ou mímicas.

b. em indivíduos com fala normal, destacada diminuição da habilidade de iniciar ou manter uma conversa com outras pessoas.

c. ausência de ações variadas, espontâneas e imaginárias ou ações de imitação social apropriadas para o nível de desenvolvimento.

3. Padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades, manifestados por pelo menos um dos seguintes itens:

a. obsessão por um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse que seja anormal tanto em intensidade quanto em foco.

b. fidelidade aparentemente inflexível a rotinas ou rituais não funcionais específico

c. hábitos motores estereotipados e repetitivos, por exemplo: agitação ou torção das mãos ou dedos, ou movimentos corporais complexos.

d. obsessão por partes de objetos.

B. Atraso ou funcionamento anormal em pelo menos uma das seguintes áreas, com início antes dos 3 anos de idade:

1. interação social.

2. linguagem usada na comunicação social.

3. ação simbólica ou imaginária.

C. O transtorno não é melhor classificado como transtorno de Rett ou doença degenerativa infantil.

ANEXO 5: Mini Interview Neuropsychiatry International (MINI)

M.I.N.I. 5.0.0

Patient Name: _____ **Protocol Number:** _____
Date of Birth: _____ **Time Interview Began:** _____
Interviewer's Name: _____ **Time Interview Ended:** _____
Date of Interview: _____ **Total Time:** _____

MODULES	TIME FRAME	MEETS CRITERIA	DSM-IV	ICD-10
A MAJOR DEPRESSIVE EPISODE	Current (2 weeks) Past	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Single 296.30-296.36 Recurrent	F32.x F33.x
MDE WITH MELANCHOLIC FEATURES <i>Optional</i>	Current (2 weeks)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Single 296.30-296.36 Recurrent	F32.x F33.x
B DYSTHYMIA	Current (Past 2 years)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C SUICIDALITY	Current (Past Month)	<input type="checkbox"/>		
D (HYPO)MANIC EPISODE	Current Past	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
E PANIC DISORDER	Current (Past Month) Lifetime	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
F AGORAPHOBIA	Current	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G SOCIAL PHOBIA (Social Anxiety Disorder)	Current (Past Month)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER	Current (Past Month)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
I POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER <i>Optional</i>	Current (Past Month)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
J ALCOHOL DEPENDENCE/ABUSE	Past 12 Months	<input type="checkbox"/>	303.9/305.00	F10.2x/F10.1
K DRUG DEPENDENCE/ABUSE (Non-alcohol)	Past 12 Months	<input type="checkbox"/>	304.00-90/305.20-90	F11.00-F19.1/ F11.2/F19.1
L PSYCHOTIC DISORDERS	Lifetime Current	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/ 297.3/293.81/293.82/ 293.89/298.8/298.9	F20.xx-F29
M ANOREXIA NERVOSA	Current (Past 3 Months)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA	Current (Past 3 Months)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
O GENERALIZED ANXIETY DISORDER	Current (Past 6 Months)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
P ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDER <i>Optional</i>	Lifetime	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2

M.I.N.I. 5.0.0 (August 1998)

-2-

ANEXO 6: Resultado dos parâmetros acústicos da emoção raiva entre casos e controles

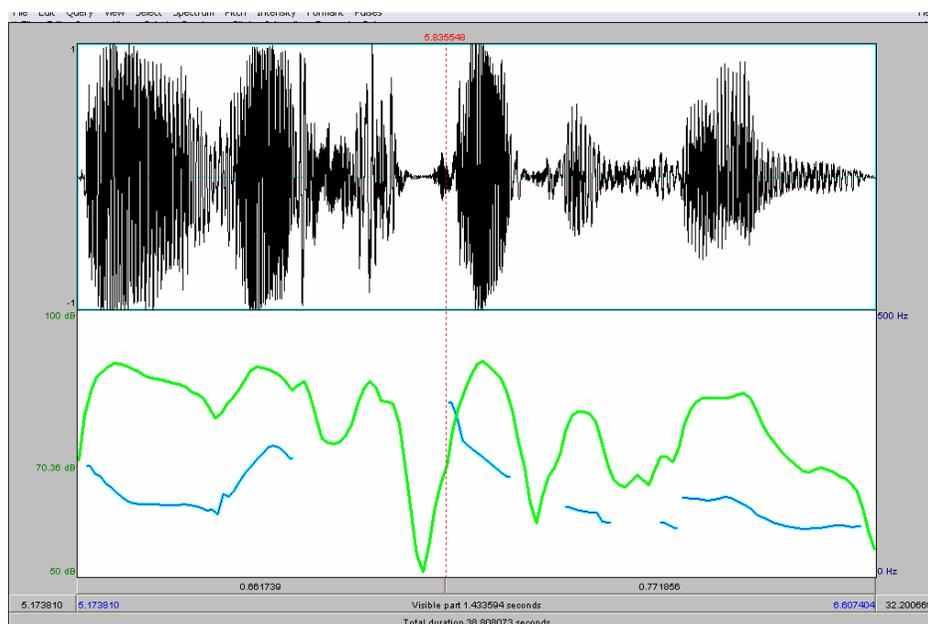


FIGURA 4: Curva de F₀ (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em controles
 FONTE: Arquivo pessoa, 2007.

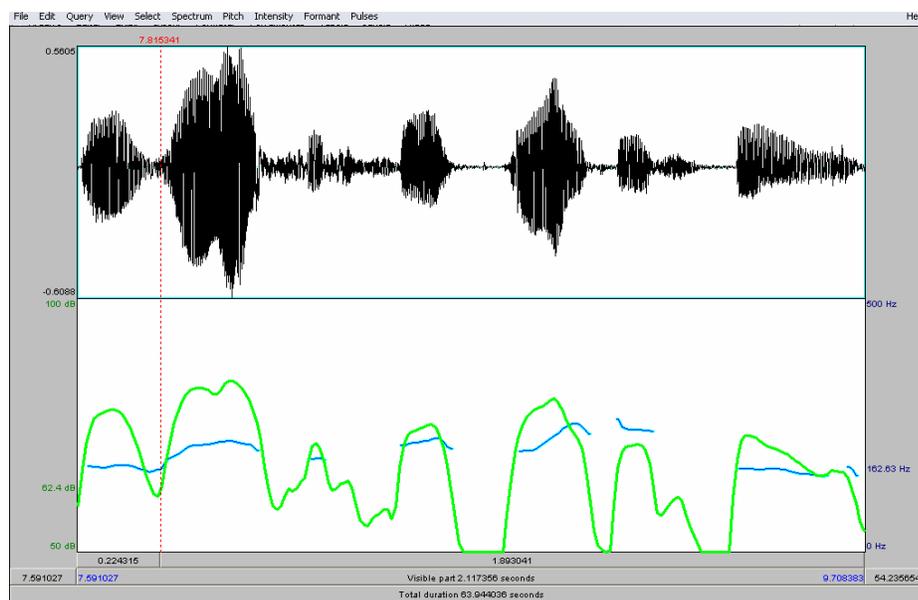


FIGURA 5: Curva de F₀ (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em casos
 FONTE: Arquivo pessoa, 2007.

ANEXO 7: Parâmetros acústicos da emoção medo entre portadores do genótipo S e portadores do genótipo LL

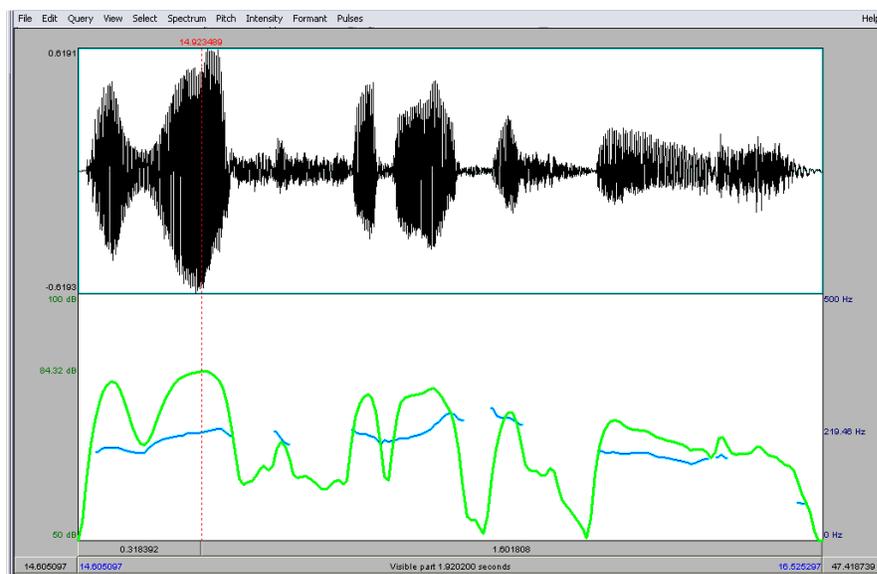


FIGURA 6: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção medo em portadores do genótipo SS ou LS
 FONTE: Arquivo pessoa, 2007.

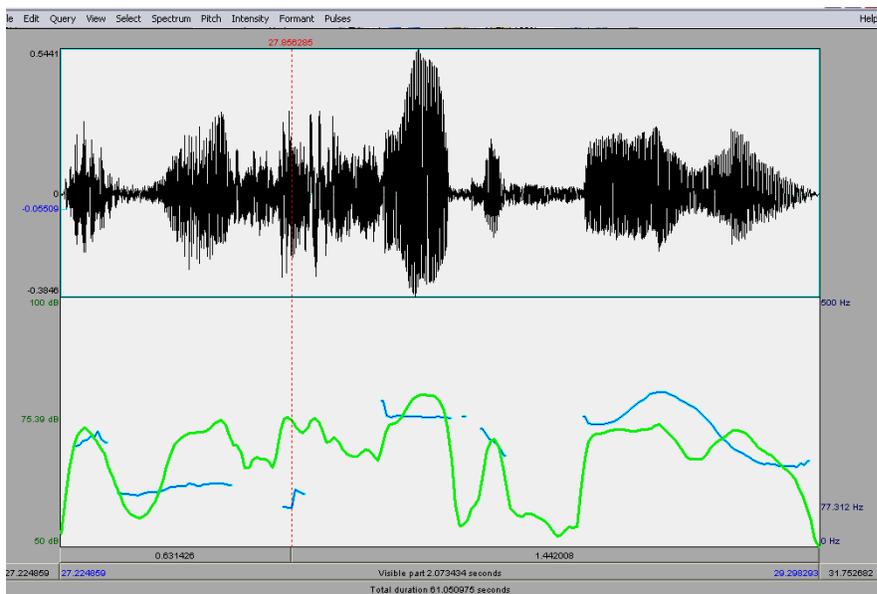


FIGURA 7: Curva de F_0 (azul) e de intensidade (verde) na emoção raiva em portadores do genótipo LL
 FONTE: Arquivo pessoa, 2007.

GLOSSÁRIO

Freqüência fundamental: é a medida física do número de vibrações das pregas vocais por segundo. É expressa em Hertz (ciclos por segundo - Hz). Segundo KENT e READ (1992), a freqüência fundamental corresponde ao primeiro harmônico da voz. Os fatores físicos que regulam esta freqüência de vibração são a massa, o comprimento e a tensão das pregas vocais. Esta vibração, causada pelo ciclo de abertura e fechamento das pregas vocais, que produz a fonação, é o resultado da atuação da pressão aérea subglótica junto aos músculos laríngeos.

Pitch: corresponde à sensação subjetiva de freqüência. A linearidade entre pitch e freqüência existe somente na faixa compreendida entre 125 e 2000 Hz.

Entonação: é a variação da freqüência fundamental que produz a modulação da voz.

Intensidade: é a potência transmitida por unidade de área normal à direção de propagação da onda sonora. A intensidade da voz depende da pressão de ar subglótica, da quantidade de fluxo aéreo e da resistência glótica.

Duração: tempo em segundos da vibração sonora; está relacionada à habilidade de detectarmos diferenças nos estímulos sonoros em função do tempo.

Espectrograma: representação gráfica acústica tridimensional da onda sonora

Oscilograma: representação gráfica bidimensional da onda sonora

Proeminência: termo usado na fonética auditiva, com referência ao destaque de um som ou sílaba em relação a outros em seu ambiente (Crystal, 1969). Há várias formas de destacar, ou dar proeminência a uma sílaba. Os três parâmetros que são usados para este fim são: duração, intensidade e altura. Ou seja, uma sílaba mais proeminente seria mais longa, teria uma intensidade mais alta e um valor de F_0 mais elevado do que as outras sílabas tônicas do mesmo enunciado. Entretanto, nem sempre observamos a co-ocorrência de todos estes fatores em uma mesma sílaba proeminente.

Grupo tonal: O grupo tonal é uma unidade de informação. O falante decide como ele vai dividir a mensagem (inconscientemente) em unidades de informação, e cada uma delas é expressa como um grupo tonal. Um grupo tonal nem sempre coincide com uma sentença ou frase. Ele representa uma forma diferente de

organização. O que o determina é a presença da sílaba tônica proeminente, que forma o foco da informação.

Tessitura: é a medida resultante da diferença entre a F_0 mix e F_0 max. Corresponde ao número de notas, da mais grave até a mais aguda, que o indivíduo consegue produzir com qualidade vocal, onde se encontra a melhor sonoridade, a emissão mais natural e, conseqüentemente, a maior expressividade. Inclui a livre transição entre o registro modal e o falsete.

Extensão vocal: refere-se ao número de notas da mais grave a mais aguda que um indivíduo consegue produzir, não importando a qualidade vocal. A faixa de extensão vocal normal geralmente varia de uma oitava (12 semitons) a aproximadamente 4,5 oitavas (54 semitons).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)