

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Biológicas

Departamento de Morfologia

**“EXPRESSÃO FACIAL EM PARENTES DE PRIMEIRO
GRAU DE PORTADORES DE AUTISMO E SUA
ASSOCIAÇÃO COM O POLIMORFISMO 5-HTTLPR”**

Mestrando: George Lodi

Orientação: Professor Humberto Corrêa

Belo Horizonte

2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

GEORGE LODI

**“EXPRESSÃO FACIAL EM PARENTES DE PRIMEIRO
GRAU DE PORTADORES DE AUTISMO E SUA
ASSOCIAÇÃO COM O POLIMORFISMO 5-HTTLPR”**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
em Biologia Celular do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre.

Orientação: Professor Humberto Corrêa

**Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG
2008**

À minha mãe Niva Lodi

Ao meu pai Sérgio Lodi

Ao irmão Alexandre Lodi

Ao amigo Fernando Caixeta

“(...) Aquilo que chamamos de mente é o produto de atividade que ocorre no cérebro nos níveis molecular, celular e anatômico.”

“(...) As doenças mentais afetam a maioria das capacidades humanas – o ato de lembrar, pensar, sentir, interpretar informações (...).”

“As poderosas ferramentas da genética molecular, da biologia molecular, da neurobiologia e da neuroimagem serão combinadas durante as próximas décadas para construir cérebros e mentes mais saudáveis (...).”

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

Abstract

Autism is a complex developmental disorder characterized by impairments in three core domains: social interaction, language and range of interests. One of the most characteristic symptoms of autism is the dysfunction in social behavior that has been highlighted since the seminal Leo Kanner's description of autism in 1943.

An emerging field of research in this domain are facial expression studies that have shown a possible relationship between social interaction impairment and an inability to correctly recognize facial expression of emotions. In fact, autistic patients exhibit a consistent impairment in both recognition and expression of facial emotions and this deficit may underlie their social interaction impairment. Since autism is a disease with a high heritable disorder it is conceivable that also their relatives could present this kind of impairment.

The present study investigated the recognition and facial expression of emotion on autistic relatives and a control group. Furthermore, these results were associated with a functional serotonin transporter gene polymorphism (*5-HTTLPR*), that presents a short (S) and a long (L) allelic form. This protein, largely expressed in limbic system, seems to be involved at the same time in the etiology of autism and in emotion processing becoming a good candidate gene.

Our results showed impairments in the recognition and in the facial expression of sadness in the relatives of autistic patients. On the other hand, those relatives presented a better performance on facial recognition for disgust and surprise emotions, when compared to controls. No significant statistical differences were found between the genotype distribution across the two groups; however, among autistic relatives, S-allele-carriers showed higher scores of correct answers when asked for express emotion in its own face.

The authors pointed the necessity of additional work to clarify and better understand the recognition and facial expression of emotions in autism as well the role of the serotonin transporter gene.

Keywords: autism; facial expression. serotonin transporter; genetic polymorphism.

Resumo

O autismo, doença mental com grande impacto para o desenvolvimento das crianças, cursa com prejuízo na linguagem, comportamento e interação social. Desde os postulados de Leo Kanner, em 1943, até a última edição do DSM-IV revisado (2003) - num intervalo de 60 anos, é descrito o comprometimento da relação social, principalmente no âmbito afetivo, nos indivíduos portadores de autismo. Dentre os danos na interação social, a capacidade de expressão e de reconhecimento das emoções através da face pode estar prejudicada no indivíduo portador desta doença. Autores diversos apontam também para a possibilidade dos pais de indivíduos autistas apresentarem algum déficit de interação social. O presente trabalho investigou o reconhecimento e a expressão facial em parentes de primeiro grau de indivíduos portadores de autismo, comparando-os com um grupo controle; foi ainda pesquisada uma possível associação com o polimorfismo funcional do gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) que tem dois alelos descritos, L e S (este leva a um funcionamento reduzido do transportador) e que se destaca na literatura como um forte candidato, ao mesmo tempo, de estar associado com a etiologia do autismo e com o processamento emocional.

Os resultados mostram um padrão diferenciado no reconhecimento e expressão facial da emoção tristeza nos parentes de primeiro grau de indivíduos portadores de autismo; por outro lado, na função específica do reconhecimento facial, os indivíduos parentes de autistas obtiveram maior índice de acertos em relação ao grupo controle nas emoções nojo e surpresa. Não foi encontrada diferença no genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR entre os dois grupos; dentre os parentes de autistas, aqueles que eram portadores do alelo S deste polimorfismo apresentaram maiores acertos quando solicitados a expressarem emoções em suas próprias faces.

Os autores discutem os achados deste estudo em relação à literatura, apontando para uma necessidade de mais esclarecimentos quanto ao prejuízo da interação social nos parentes de indivíduos autistas, bem como para a compreensão do papel do gene SLC6A4 na etiologia deste transtorno.

Palavras-chave: autismo; expressão facial; transportador de serotonina.

ÍNDICE

Resumo

1. Introdução

- 1.1 Autismo;**
- 1.2 Expressão Facial;**
- 1.3 Expressão Facial e Autismo;**
- 1.4 Genética do Autismo;**
- 1.5 Polimorfismo do Gene do Transportador de Serotonina;**
- 1.6 Polimorfismo 5HTTLPR e Autismo;**
- 1.7 Expressão Facial, Polimorfismo 5-HTTLPR e Autismo;**
- 1.8 Parentes de primeiro grau de Autistas;**

2. Justificativa e Objetivos

3. Materiais e Métodos

- 3.1 Indivíduos Estudados;**
 - 3.1.1 Seleção e Avaliação dos grupos;**
 - 3.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão;**
- 3.2 Genotipagem do 5-HTTLPR;**
 - 3.2.1 Coleta;**
 - 3.2.2 Preparação do DNA;**
 - 3.2.3 Bandagens;**
- 3.3 Estudo da Expressão Facial;**
- 3.4 Análise Estatística;**
- 3.5 Consentimento da participação no trabalho;**

4. Ética e Financiamentos

4.1 Ética;

4.2 Financiamentos;

5. Resultados

5.1 Descrição dos Grupos;

5.2 Frequência dos Genótipos e Alelos entre os dois Grupos;

5.3 Comparação entre os grupos nos testes da Expressão Facial;

5.4 Emoção Tristeza;

5.5 Teste Resposta Verbal à Exposição da Figura;

5.6 Expressão das Emoções e o alelo curto;

6. Discussão

6.1 Perfil da Amostra;

6.2 A Emoção Tristeza no teste de imitação da Figura;

6.3 As Emoções Nojo, Surpresa e Alegria;

6.4 O alelo curto;

7. Conclusão

Agradecimentos

Bibliografia

1. Introdução

As doenças mentais trazem consigo imenso ônus individual e sócio-econômico refletido em sofrimento, pessoal e familiar, para milhões de pessoas, além de custo financeiro e perda da capacidade de trabalho. A compreensão dos complexos mecanismos envolvidos na fisiopatologia das doenças mentais é um desafio para a ciência e sua abordagem deve incluir campos variados da ciência, como a genética, a biologia molecular e celular, a neuroanatomia e neurofisiologia, dentre outras (Andreasen, 2005).

Dentre as doenças mentais, o “autismo”, descrito por Leo Kanner em 1943 no ensaio “*Autistic Disturbances of Affective Contact*”, caracteriza-se por comprometimento qualitativo da interação social e da comunicação do indivíduo, dentre outros achados (American Psychiatric Association, 2003). Transtorno freqüente, com prevalência atual estimada em um caso a cada 500 crianças (Filipek et al, 2000), o autismo tem sido alvo de trabalhos que estudam a interação social do indivíduo, incluindo a capacidade de expressão e reconhecimento facial das emoções. A expressão facial é estudada desde o século XIX, nos trabalhos de Duchenne (1862) e Darwin (1872) (Darwin C., 2000), e mais investigada nas últimas décadas, como nos estudos de Ekman e Friesen (Ekman e Friesen, 1976). Alguns autores apontam para o comprometimento na capacidade de reconhecimento e expressão facial em transtornos mentais, como na depressão e esquizofrenia (Trémeau et al, 2005), e também no autismo (Castelli, 2005; Baron-Cohen et al, 1999;). Ainda não estão esclarecidos os mecanismos fisiológicos da expressão e reconhecimento facial das emoções, nem tampouco os caminhos fisiopatológicos relacionados nas doenças mentais que podem comprometer estas funções.

1.1 Autismo

O Autismo é uma doença mental caracterizada por comprometimento do indivíduo em três esferas distintas, a saber: comprometimento qualitativo da interação social, comprometimento qualitativo da comunicação e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesse e atividades (American Psychiatric Association, 2003). Por ser uma condição clínica heterogênea, cujos pacientes podem ter apresentação clínica diversa com cursos e prognósticos variáveis, tem sido denominada “Transtorno do Espectro Autista” (TEA), respaldado em estudos longitudinais, epidemiológicos e familiares (Toal et al, 2005; Lord et al, 2000; Filipek et al, 2000). Juntamente com outras síndromes, como Transtorno de Asperger e Transtorno Desintegrativo na Infância, o TEA é agrupado nos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID) (American Psychiatric Association, 2003). Estudos mais recentes têm mostrado que as taxas de prevalência de TEA têm aumentado (Muhle et al, 2004). Em uma revisão de 33 estudos epidemiológicos publicados entre 1966 e 1998, Fombonne aponta um aumento nas taxas de TEA nos últimos 15 anos levantados (Fombonne, 1999; Lord et al, 2000), com prevalência atual estimada de um caso a cada 500 crianças, o que caracteriza um transtorno comum na infância (Filipek et al, 2000).

No quadro clínico autista, o comprometimento da interação social e da comunicação são fatores importantes que se manifestam, dentre outras formas, como prejuízo qualitativo do reconhecimento e da expressão facial, fazendo desta patologia alvo importante de estudos para a compreensão dos mecanismos funcionais e patológicos do processamento das informações faciais (Castelli, 2005; Baron-Cohen et al, 1999; Pierce et al, 2001; Lord et al, 2000).

1.2 Expressão Facial

A expressão facial é estudada desde o século XIX nos trabalhos de Duchenne (1862), que faz analogia dos movimentos faciais com a musculatura da face, e de Darwin (1872), que aborda a questão das expressões emocionais na escala evolutiva dos mamíferos (Darwin C., 2000). Importantes instrumentos de avaliação e parâmetros foram incrementados à ciência com os trabalhos de Ekman e Friesen (1976), que procuraram padronizar expressões faciais de seis emoções chamadas básicas (raiva, medo, alegria, tristeza, surpresa e nojo) por serem encontradas e reconhecidas em variadas culturas de forma semelhante. Ekman e colaboradores continuam seus trabalhos na atualidade, propiciando, junto de outros autores da mesma linha de estudos, instrumentos para pesquisa da expressão facial, como a FACS (Ekman et al, 2002), que será descrita em na metodologia desta dissertação.

Nos estudos da expressão facial a função da identificação ou “reconhecimento” das expressões tem merecido destaque nos trabalhos de pesquisa. Bruce e Young (1986) propuseram que do ponto de vista funcional o “reconhecimento facial” seria dividido em duas partes: os reconhecimentos da “identidade facial” e da “expressão facial” (Calder and Young, 2005). A “identidade” possibilita o indivíduo reconhecer numa dada face (apresentada de forma real ou até numa fotografia, por exemplo) qual é o sujeito que se expressa, ou seja, “de quem é” aquela face, ou “quem é esta pessoa”; por exemplo, reconhecer a face de um familiar, de um amigo, ou até não reconhecer naquela face alguém do conhecimento prévio. Já a outra parte do “reconhecimento facial”, a da “expressão facial”, proporcionaria ao indivíduo a associação da face apresentada a alguma emoção, como tristeza ou alegria, por exemplo. Tal função encontra-se no foco das atenções nos estudos do reconhecimento facial relacionado a transtornos mentais, como veremos mais adiante. Haxby e colaboradores (2000) propuseram vias neuronais relacionadas a estas duas funcionalidades do reconhecimento facial: a “identidade facial” processada nas vias do

giro occipital inferior e giro fusiforme lateral, e relacionada à “fatores estáticos / não mutáveis”, pois independente do momento ou da emoção, a identidade da face seria a mesma; da outra parte, o reconhecimento da “expressão facial” envolveria o giro occipital inferior e lobo temporal (giro temporal superior), estando relacionada a fatores “dinâmicos / mutáveis”, pois a cada momento a emoção identificada pode alterar-se (Calder and Young, 2005).

A teoria de que as faculdades de “identidade” e do “reconhecimento da emoção” possuem vias distintas tanto funcionais como neurais tem recebido comprovações que fortalecem este entendimento; Hobson e colaboradores (1988) encontraram divergência nas capacidades de reconhecimento de identidade versus emoção num comparativo entre indivíduos autistas e não-autistas (Hobson et al, 1988). Alguns achados apontam para a confirmação da teoria destas vias distintas, segundo Calder e Young (2005), a saber: no reconhecimento da “expressão facial” o conhecimento prévio da identidade de uma face não influencia o reconhecimento da emoção; lesões cerebrais podem prejudicar as duas funções de forma independente; estudos de neuroimagem funcional apontam que o reconhecimento destas duas percepções (identidade e emoção) utiliza estruturas neurais distintas em determinadas etapas. Os autores desta importante revisão propõem que áreas corticais do encéfalo não seriam responsáveis por interpretar unicamente as emoções da “expressão facial”, mas sim a somatória de vários estímulos distintos (como da expressão facial, da fala / prosódia, dos movimentos para-verbais de linguagem, etc.) que apontariam a emoção apresentada (Calder and Young, 2005).

A capacidade de reconhecimento da expressão facial em indivíduos portadores de transtorno mental tem sido investigada mais enfaticamente na última década (Trémeau et al, 2005; Edwards et al, 2001), inclusive em indivíduos portadores de autismo.

1.3 Expressão Facial e Autismo

Estudos de autistas mostram achados variados em relação à capacidade de reconhecimento e expressão facial das emoções; boa parte dos trabalhos converge para a existência de prejuízo nesta faculdade (Baron-Cohen et al, 1999; Hobson et al, 1988; Castelli, 2005), apesar de achados divergentes (Ozonoff et al, 1990; Castelli, 2005).

Constantino e colaboradores, avaliando crianças não portadoras de transtorno mental, encontraram maiores escores para prejuízo na resposta social em indivíduos irmãos de autistas com mais de um caso na família, em comparação a irmãos que tinham apenas um caso familiar de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), os quais por sua vez apresentaram maiores escores do que crianças controle (Constantino et al, 2006). Neste caminho, Baron-Cohen e colaboradores apontam um prejuízo no que denominam “inteligência social” do indivíduo autista, propondo inclusive as estruturas neuroanatômicas envolvidas neste processo – o giro temporal superior, o corpo amigdalóide e algumas áreas do córtex pré-frontal (Baron-Cohen et al, 1999; Howard et al, 2000).

Em um estudo comparativo entre 17 indivíduos autistas e 17 não-autistas, Hobson e colaboradores (1988) utilizaram três tempos distintos de exposição de faces para reconhecimento da identidade e da emoção: a face inteiramente exposta, seguida de faces com a boca coberta na gravura, e por último a boca e a testa cobertas. Observaram na evolução das três etapas, em que se ia privando a imagem gradualmente, que não houve diferença entre os indivíduos autistas e o outro grupo na capacidade de reconhecer a identidade; porém, quando avaliado o reconhecimento da emoção, o grupo de autistas apresentou um grande prejuízo à medida que se cobria parte da imagem, prejuízo consideravelmente maior que no grupo de indivíduos não-autistas (Hobson et al, 1988).

Howard e colaboradores (2000) mostraram um déficit específico no reconhecimento da expressão facial do “medo” no autismo (Howard et al, 2000).

Baron-Cohen e colaboradores (1993) encontraram déficit seletivo no reconhecimento da expressão facial em indivíduos autistas, ressaltando a dificuldade destes indivíduos na identificação da emoção “surpresa” (Baron-Cohen et al, 1993; Baron-Cohen et al, 1999; Castelli, 2005). Apesar da convergência destes trabalhos que apontam para um prejuízo no reconhecimento da expressão facial em indivíduos autistas, em contrapartida, Castelli (2005) avaliou dois grupos de 20 indivíduos cada, sendo o primeiro composto de indivíduos portadores de autismo e o segundo formado por um grupo controle; observou que os voluntários de ambos os grupos tiveram a mesma capacidade no reconhecimento das expressões faciais das seis emoções básicas (raiva, medo, alegria, tristeza, surpresa e nojo - de Ekman e Friesen, 1976, e Ekman et al, 2002) e cometeram os mesmos tipos de erros, quando ocorriam (Castelli, 2005). Num trabalho de revisão, Ozonoff e colaboradores mostraram que crianças com autismo não apresentam prejuízo na percepção emocional (Ozonoff et al, 1990). Os estudos não são conclusivos, divergindo nos achados.

1.4 Genética do Autismo

Inúmeros estudos de epidemiologia genética evidenciaram a importância de fatores genéticos como mediadores do Transtorno Autista. A principal evidência vem dos estudos com gêmeos. Bailey e colaboradores encontraram 69% de concordância em gêmeos MZ contra 0% em DZ (Bailey et al, 1995), que são taxas próximas daquelas apresentadas em estudos similares (Muhle et al, 2004); de modo geral, as estimativas encontradas variam de 64% a 91% entre gêmeos MZ, contra 0% a 9% entre gêmeos DZ ou irmãos não gêmeos (Brune et al, 2006; Gupta et al, 2006). Considerando quadros clínicos mais abrangentes, quando incluso os prejuízos da comunicação e interação social, as taxas de prevalência encontradas dentre gêmeos monozigóticos atingem patamares acima de 90 %. A grande discrepância encontrada

entre as taxas de prevalência entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugere fortemente que o autismo é, ao menos em parte, determinado geneticamente (Brune et al, 2006; Bailey et al, 1995; Muhle et al, 2004).

O risco de incidência de autismo em irmãos de portadores desta doença chega a quase 10 %, índice cerca de 50 vezes maior do que o esperado para a população geral (Muhle et al, 2004). Este achado, que também corrobora para a importância do papel da genética na etiologia do transtorno, aponta uma característica fundamental: este índice se encontra aquém do esperado em se tratando de uma doença monogênica. Tais achados, somado às observações genealógicas das famílias com portadores de autismo, fogem do desenho de heranças Mendelianas e apontam para múltiplos fatores genéticos associados ao Transtorno Autista (Maestrini et al, 2000; Gillberg et al, 1998). Estudos sugerem como principais cromossomos candidatos à associação a estas anormalidades os seguintes: 15 (15q11-q13), 16p, 17q11, 7q31; e cromossomo "X" (Muhle et al, 2004).

Dentre os genes mais apontados como relacionados ao Transtorno Autista, destaca-se o gene do Transportador de Serotonina (SLC6A4) (Lord et al, 2000), do qual trataremos a seguir.

1.5 Polimorfismo do Gene do Transportador de Serotonina

Heils e colaboradores, em 1996, publicaram importante artigo onde apresentaram uma mutação na região promotora do gene SLC6A4, localizado no cromossomo 17q11.1-q12 (Heils et al, 1996). Segundo trabalhos do mesmo autor, e posteriormente confirmados por outros estudos, existe uma inserção / deleção de 44 pares de bases na região promotora desse gene (Heils et al, 1996; Lesch et al, 1996); esse polimorfismo ficou denominado 5-HTTLPR. Convencionou-se chamar os dois alelos de alelo curto "s" (short) ou alelo longo "l" (long), este último composto de 44

pares de bases a mais que o alelo curto. O Transportador de Serotonina (5-HTT) desempenha o importante papel de recaptação deste neurotransmissor da fenda sináptica para o neurônio pré-sináptico, estando localizado na membrana pré-sináptica das vias serotoninérgicas. No pioneiro trabalho de Lesch e colaboradores, estudando a expressão deste gene em linhagem de células de linfoblastos humanos, foi apontado que a presença de um alelo “s” reduz a eficiência do 5-HTT, sendo a atividade basal na variante “l” duas vezes maior que o alelo “s”. Nesta mesma linhagem de células, os autores encontraram maior concentração de RNAm do 5-HTT nos homozigotos “l” do 5-HTTLPR, em relação à menor concentração observada quando na presença do alelo “s”, tanto homozigotos quanto heterozigotos (Lesch et al, 1996). Ainda neste mesmo trabalho, foi realizada a comparação do genótipo em questão com escalas para avaliação de personalidade, incluindo traços de ansiedade. Os achados mostraram maiores escores nestas avaliações naqueles indivíduos portadores de pelo menos um alelo “s”, numa estreita associação deste alelo com comportamento de ansiedade; na comparação entre heterozigotos e homozigotos “ss”, tanto no quesito concentração de RNAm do 5-HTT nas linhagens celulares estudadas, quanto atividade do 5-HTT e ainda nos escores das escalas de avaliação clínica para ansiedade, não foi encontrado diferenças significativas. A ausência destas diferenças demonstrou a característica dominante do alelo “s” neste polimorfismo tipo dominante-recessivo (Lesch et al, 1996). Como visto, o 5-HTT recapta a serotonina da fenda sináptica, participando de forma crucial para o funcionamento fisiológico e harmônico desta via monoaminérgica: o 5-HTT seria como uma sintonia fina da neurotransmissão serotoninérgica (Heils et al, 1996).

A via serotoninérgica apresenta seus corpos celulares (pericário) nos Núcleos da Rafe da Formação Reticular, no tronco encefálico, de onde partem fibras para inúmeras estruturas do sistema nervoso central, como córtex cerebral (incluindo córtex pré-frontal), hipotálamo, sistema límbico, núcleos da base - como o corpo amigdalóide, além de outras. Assim, os recaptadores 5-HTT são abundantes nas áreas corticais e

límbicas envolvidas com a emoção (Lesch et al, 1996); tais conexões dão suporte neurobiológico ao fato de as vias serotoninérgicas se relacionarem às funções ligadas à emoção. Em 2002, Hariri e colaboradores apresentaram trabalho estudando a atividade do corpo amigdalóide (por método de imagem não invasivo) diante o estímulo de 'medo', associado ao genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR. Os resultados apontaram aumento da atividade do corpo amigdalóide direito nos indivíduos portadores do alelo "s" (o hemisfério direito está relacionado com regiões cerebrais do processamento facial) (Hariri et al, 2002). Os autores discutem que a presença de um alelo "s", que seria dominante, levaria a uma deficiência na recaptação da serotonina da fenda sináptica – corroborando com as idéias propostas por Lesch e colaboradores de que a presença de um alelo "s" reduz a eficiência do 5-HTT. Assim, este estudo de 2002 alinhava uma seqüência de eventos que propõe a presença do alelo "s" do polimorfismo 5-HTTLPR levando a uma deficiência da recaptação da serotonina pela membrana pré-sináptica, com conseqüente aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica, acarretando por fim na hiperativação de estruturas relacionadas ao comportamento emocional; esta hipótese estaria de acordo com os achados clínicos de maior escore para traços de ansiedade, como visto, em indivíduos portadores do alelo "s" (Hariri et al, 2002).

A atenção se voltou para estes estudos devido a inúmeros achados subseqüentes da associação entre a presença do alelo "s" no polimorfismo do gene SLC6A4 com maiores escores de escalas de avaliação para diversos sintomas psicopatológicos, como impulsividade, comportamento suicida, transtornos depressivos, outros transtornos ansiosos, etc. (Hariri et al, 2006). Ademais, a ação farmacológica de alguns psicofármacos como os 'Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina' (ISRS) para tratamento destes transtornos é exatamente 'bloqueando' o funcionamento do 5-HTT (Davis et al, 2002). O fato das vias serotoninérgicas compartilharem tanto a farmacodinâmica destes medicamentos quanto serem as vias associadas ao polimorfismo em questão estimulou ainda mais os trabalhos sobre esta

variação genética e a fisiopatologia dos comportamentos emocionais.

Uma questão que ainda obscurece o entendimento da neurotransmissão serotoninérgica refere-se ao fato contraditório da ação farmacológica do ISRS bloquear o mesmo transportador que, pelos estudos, é apontado como possível causador de quadros patológicos por exatamente apresentar um funcionamento diminuído. Buscando equacionar tal oposição, duas hipóteses são aventadas: a primeira, refere-se aos eventos subseqüentes ao aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica, que desencadeiam mudanças em outros diversos receptores de serotonina pré e pós-sinápticos (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3) do tipo *downregulation* e *upregulation*; a segunda linha de trabalho estuda as potenciais conseqüências da presença do alelo “s” e a disfunção no 5-HTT no desenvolvimento neural (Hariri et al, 2006).

1.6 Polimorfismo 5HTTLPR e Autismo

Como já mencionado, no Autismo ou Transtorno do Espectro Autista (TEA), o padrão genético reflete uma herança não Mendeliana. O número estimado de genes que podem estar associados ao autismo varia de 2 a mais de 100 genes distintos, dependendo do estudo (Brune et al, 2006), tratando-se de doença poligênica.

O sistema serotoninérgico pode estar implicado na gênese do autismo. A administração de agentes moduladores de vias serotoninérgicas reduz determinados sintomas de uma parcela de indivíduos autistas (Tordjman et al, 2001); os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) diminuem o comportamento de rotina e rituais em alguns indivíduos autistas (Brune et al, 2006). A hipótese da relação da serotonina com o autismo é fortalecida pelo importante papel deste neurotransmissor no neurodesenvolvimento e pela rica inervação serotoninérgica nas áreas límbicas relacionadas ao comportamento social (Tordjman et al, 2001).

Estudos apontam maior transferência da suscetibilidade ao autismo associado ao alelo curto do polimorfismo 5-HTTLPR (Lord et al, 2000). Cook e colaboradores encontraram maior frequência do alelo curto nos indivíduos afetados (Cook et al, 1997). Algumas diferenças importantes relacionadas aos alelos “s” e “l” foram levantadas em estudo de 73 indivíduos autistas: o grupo de autistas portadores de pelo menos um alelo curto apresentou maior comprometimento no quesito “interação social” na escala de avaliação *Autism Diagnostic Interview-Revised*, com maior agravo na escala específica que discrimina a avaliação da expressão facial e do sorriso espontâneo. Por outro lado, os autistas não portadores do gene curto apresentaram piores pontuações nos sintomas de movimentos estereotipados e maneirismos (Brune et al, 2006). Estes autores concluem que o polimorfismo do gene SLC6A4 influencia a gravidade e características do comportamento autista.

Em trabalho realizado na França, sessenta e nove famílias de indivíduos autistas foram pesquisadas num total de 71 portadores do transtorno. Considerando a gravidade do quadro sintomatológico nos quesitos “interação social” e “comunicação verbal e não verbal”, os autores concluíram que o alelo curto foi transmitido com maior frequência aos indivíduos autistas classificados como graves, quando comparados aos indivíduos leves e moderados (Tordjman, 2001); os resultados ainda apontam que os autistas portadores do alelo s apresentaram piores pontuações nas escalas de “prejuízo social e da comunicação” em relação ao grupo não portador deste alelo. Os mesmos autores concluem que o polimorfismo 5-HTTLPR do gene SLC6A4 não carregam os riscos absolutos do autismo, mas influencia a expressão fenotípica do comportamento autista, corroborando as idéias de Brune e colaboradores (2006).

1.7 Expressão Facial, Polimorfismo 5-HTTLPR e Autismo

Como observado nos acima, indivíduos portadores do Transtorno Autista podem apresentar déficits importantes no reconhecimento das emoções na expressão facial (Hobson et al, 1988; Howard et al, 2000; Baron-Cohen et al, 1999; Ozonoff et al, 1990; Castelli, 2005), o que poderia constituir um dos três pilares desta síndrome: o “comprometimento qualitativo da interação social” (American Psychiatric Association, 2003). Nos estudos genéticos do autismo, trabalhos têm apontado para a relação da gravidade de subgrupos de sintomas, como a qualidade da interação social, com o polimorfismo do transportador de serotonina (Brune et al, 2006; Tordjman, 2001; Lord et al, 2000; Cook et al, 1997). A associação destas duas hipóteses nos permite convergir para uma terceira: uma possível relação do comprometimento da interação social, pautada inclusive no prejuízo das habilidades de reconhecimento e expressão facial das emoções, relacionada a apresentação genotípica do polimorfismo do transportador de serotonina.

A associação do polimorfismo 5-HTTLPR a comportamentos sociais, bem como com capacidade de reconhecimento facial, vem sendo objeto de estudos para alguns autores. Battaglia e colaboradores (2005) avaliaram 49 crianças italianas sem diagnóstico de transtornos mentais. Encontraram relação significativa entre a timidez do comportamento infantil com a presença do alelo curto do polimorfismo do transportador de serotonina, com prejuízo mais acentuado nas crianças “ss” (Battaglia et al, 2005). No que tange a expressão facial, a administração aguda de citalopram, um fármaco inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), facilitou o reconhecimento de determinadas expressões faciais (Harmer et al., 2002; Browning et al., 2007).

Assim, os estudos permitem levantar a hipótese que no Transtorno Autista os prejuízos do reconhecimento e da expressão facial das emoções e o comprometimento da interação social podem estar associados ao polimorfismo 5-HTTLPR do gene do transportador de serotonina.

1.8 Parentes de primeiro grau de Autistas

Desde o primeiro trabalho de maior relevância na descrição do Transtorno Autista, escrito por Leo Kanner em 1943, tem-se apontado um possível comprometimento da capacidade afetiva dos pais de indivíduos portadores deste transtorno; Kanner levanta a possibilidade de um ambiente pouco afetivo, propiciado pelos pais, no desenvolvimento destas crianças (Leo Kanner, 1943). Piven e colaboradores (1997) apontam que os pais de indivíduos autistas têm menos amizades no convívio social que aqueles pais de crianças portadoras de Síndrome de Down (Piven et al, 1997). Em importante meta-análise publicada em 2005, Yirmiya e Shaked avaliaram 17 estudos publicados até o ano de 2003 e apontaram uma conclusão numa somatória dos resultados destes diversos trabalhos: se referindo a sintomas psiquiátricos, há diferença significativa, mas de baixa magnitude, entre os pais de indivíduos portadores de autismo e os pais de não-autistas (Yirmiya e Shaked, 2005). Os níveis de sofrimentos psiquiátricos nos pais de autistas foram maiores do que naqueles encontrados nos pais de indivíduos portadores de Síndrome de Down, portadores de Retardo Mental (sem etiologia) e ainda de indivíduos com desenvolvimento dentro do esperado (Yirmiya e Shaked, 2005). Os diversos trabalhos que estudam tais correlações permanecem sem uma conclusão para o tema.

2. Justificativa e Objetivos

Dentre os trabalhos desenvolvidos até o presente momento, segundo a pesquisa bibliográfica dos autores deste texto, nenhum realizou estudo de reconhecimento e expressão facial das emoções em parentes de primeiro grau de autistas em conjunto com avaliação da frequência dos alelos do polimorfismo 5-HTTLPR. Inúmeros autores estudaram as interações sociais, incluindo o reconhecimento e expressão facial das emoções, diretamente nos indivíduos portadores de autismo (Baron-Cohen et al, 1999; Hobson et al, 1988; Castelli, 2005; Ozonoff et al, 1990; Castelli, 2005; Constantino et al, 2006). Grupos de trabalhos com pais de autistas têm sido realizados tanto na investigação da interação social (Piven et al, 1997; Yirmiya e Shaked, 2005) quanto aos aspectos genéticos (Tordjman et al, 2001;).

O objetivo deste estudo é avaliar o reconhecimento e expressão facial das emoções em adultos parentes de primeiro grau de indivíduos portadores do espectro autista comparando-os com indivíduos controles, não parentes de autistas e sem transtornos psiquiátricos. Também avalia o desempenho nos testes de reconhecimento e expressão facial em paralelo à frequência dos alelos do polimorfismo 5-HTTLPR nestes dois grupos.

3. Materiais e Métodos

3.1 Indivíduos estudados

Foram selecionados dois grupos de adultos, a saber: um primeiro grupo, chamado de “grupo controle”, era composto de indivíduos não portadores de transtornos mentais e que não tinham parentes de primeiro grau portadores de transtorno do espectro autista. Num segundo grupo, os indivíduos selecionados deveriam ter, no mínimo, um parente de primeiro grau portador de transtorno do espectro autista. O diagnóstico de TEA era solicitado ao médico psiquiatra assistente do indivíduo portador do transtorno.

3.1.1 Seleção e Avaliação dos grupos:

Os indivíduos foram convidados a participar deste estudo através de carta escrita, de divulgação pública, distribuídos nos mais diversificados meios sociais. Também foi acionado, a fim de recrutar parentes de portadores de autismo, instituições de relacionamento direto com indivíduos autistas, como serviços de saúde públicos e privados, instituições de ensino e ainda organizações e associações não governamentais. A seleção dos candidatos a voluntários se deu em duas instituições hospitalares, previamente autorizadas e acordadas com nosso propósito, a saber: Hospital Raul Soares (FHEMIG) e Hospital das Clínicas (UFMG). Nestas mesmas instituições ocorreram os levantamentos dos dados clínicos dos voluntários, aplicação de questionários e escalas de teste, gravação de imagens e coleta de amostra de sangue.

3.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão:

Indivíduos parentes de primeiro grau de portadores de TEA foram excluídos do grupo controle, mas integrados no segundo grupo.

Foram convidados a participar do estudo (critérios de inclusão):

1. Adultos, entre 18 e 65 anos de idade;
2. Parentes e não parentes de portadores de autismo;
3. Indivíduos que se propunham a contribuir para a pesquisa e tinham disponibilidade de se submeter aos testes;

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram uma ou mais das seguintes condições:

1. Presença de doença neurológica grave que poderia comprometer os resultados, como tumor cerebral, história de TCE grave, doenças degenerativas (Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson), etc.; avaliação realizada pela história e exame clínicos dos candidatos;
2. Presença de lesão facial / paralisia facial; avaliação realizada pela história e exame clínicos dos candidatos;
3. Portador de Transtorno mental: avaliados pela escala *Mini Interview*, aplicada por pesquisador devidamente treinado para aplicação do referido teste (Sheehan et al, 1998);
4. Utilização de psicofármacos que pudessem interferir na resposta facial e/ou função cognitiva, como benzodiazepínicos, neurolépticos (antipsicóticos típicos e atípicos), dentre outros; avaliação realizada pela história clínica;
5. Indivíduos que apresentaram dúvidas quanto à possibilidade de possuir parentes de primeiro grau portadores de autismo;

6. Indivíduos que não concordaram com algum dos critérios propostos no trabalho ou se recusaram a assinar o “Termo de Consentimento” (ver item 3.5);

3.2 Genotipagem do 5-HTTLPR

3.2.1 Coleta:

Coletado 5 ml de sangue periférico para extração do DNA genômico através de acesso em veia periférica de membro superior, com seringa descartável, usando-se o kit GenomicPrep Blood DNA Isolation Kit (Amersham Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, NJ), obedecendo a normas de assepsia e segurança preconizada para tal procedimento, sendo executado por profissional habilitado e em local adequado. Em seguida, realizado homogeneização (com o solvente anti-coagulante), armazenado e resfriado adequadamente.

3.2.2 Preparação do DNA:

Em laboratório, realizado isolamento da seqüência 5-HTTLPR (região promotora) do gene SLC6A4 (gene do transportador de serotonina) pela técnica de “clivagem do DNA”, a qual se utiliza nuclease de restrição específica. A seguir, a seqüência isolada é amplificada - clonagem de DNA – por técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase / *polimerase chain reaction*) com os seguintes *primers* :

- 1 5'-CCGCTCTGAATGCCAGCACCTAAC-3';
- 2 5'-AGAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3';

O PCR é realizado em 25 µL de volume final contendo aproximadamente 100 ng de material genético, 1,25 pM de cada *primer*, 0,1 mM de dNTP, 1,6mM de MgSO₄

e 2 unidades de Taq polimerase. Após uma desnaturação inicial a 94°C por 2 minutos, a amplificação é 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.

3.2.3 Bandagens:

O produto do PCR é então submetido a processo de separação e conseqüente determinação das duas variantes possíveis dos alelos em questão (“s” e “l”), processo este que se baseia na diferença de peso molecular (diferentes tamanhos) de cada alelo. A técnica utilizada foi a “Eletroforese em Gel”, e no caso, gel de poliacrilamida. De forma sucinta, a amostra é colocada na extremidade inicial de uma coluna de gel de 8% *polyacrylamide* (poliacrilamida) corado por prata, onde em outras colunas também são depositadas amostras padrão para avaliação de peso e correção de possíveis erros de técnica. A seguir, uma diferença de potencial (corrente elétrica) é estabelecida entre as duas extremidades do gel, realizando uma indução do deslocamento das moléculas de DNA, carregadas com carga negativa, que migram para a outra extremidade da coluna. As moléculas menores migram com maior facilidade (e conseqüente maior velocidade) por entre os poros formados pelo gel dentro das colunas, enquanto as moléculas maiores de DNA são mais lentas, permanecendo mais próximas do topo (início) da coluna do gel. Numa análise simples do resultado, podemos observar as chamadas “bandas”, que demonstram um conjunto do material de DNA que migrou dentro da coluna, correspondente a cada peso molecular, ou, em última instância, ao número de pares de bases. Em se identificando as duas bandas em uma mesma amostra, conclui-se tratar-se de amostra de indivíduo heterozigoto.

3.3 Estudo da Expressão Facial:

A pesquisa da expressão facial foi subdividida em testes, a saber:

Primeiro teste: “Imitação da Figura Exposta”:

Num primeiro momento foi apresentada ao voluntário uma gravura de determinada expressão facial e solicitado, de forma verbal e clara, que o mesmo imitasse aquela expressão, ou seja, que expressasse (ou exibisse) na face própria a emoção que o mesmo estava observando na ilustração. Numa seqüência deste mesmo exercício, completou-se 12 exposições seqüenciais de gravuras padronizadas, de forma aleatória, que representavam as seis emoções consideradas básicas - raiva, nojo, medo, alegria, tristeza e surpresa – sendo seis do sexo feminino e seis do sexo masculino (PE2-21, WF3-11, PE3-21, GS1-8, PE5-7, JJ4-13; NR2-7, MO2-18, MO1-23, JM1-4, JM3-1, PF1-16); todas estas gravuras são oriundas dos trabalhos de Ekman e Friesen (*Pictures of Facial Affect*, Ekman e Friesen, 1976). Nesta etapa, os indivíduos estavam submetidos à gravação da face em filmadora digital; o fato era conhecido pelo voluntário e consentido.

Segundo teste: “Resposta Verbal à Exposição da Figura”:

Neste segundo momento, as mesmas 12 gravuras foram apresentadas aos voluntários, também de forma aleatória, sendo solicitado que os indivíduos respondessem verbalmente qual a emoção que identificavam naquelas gravuras, uma a uma.

Terceiro teste: “Expressão das Emoções”:

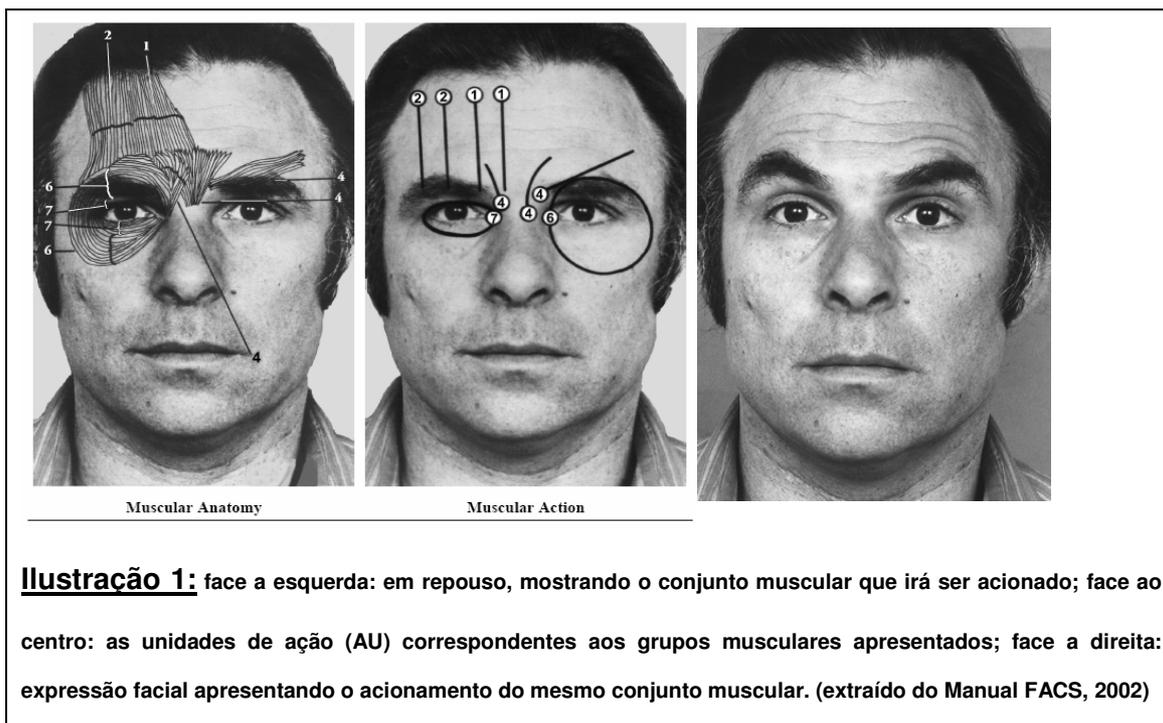
Foi solicitado ao voluntário que realizasse a expressão na face das 6 emoções básicas propostas por Ekman e colaboradores. A expressão era solicitada verbalmente pelo

avaliador, em seqüência aleatória, e todo o teste também foi filmado.

Quarto teste: “Relato de casos”:

Neste último teste, o voluntário era convidado a relatar verbalmente (falar) sobre uma situação vivida ou imaginária relacionada a cada uma das seis emoções básicas (raiva, nojo, medo, alegria, tristeza e surpresa), quando a emoção relacionada tenha tido a mais alta intensidade. Assim, foi solicitada ao voluntário a descrição para cada emoção separadamente, a pedido do examinador, numa duração de 2 minutos para cada uma das emoções. Também nesta etapa os indivíduos estavam submetidos à gravação da face em filmadora digital.

Os materiais coletados nas gravações do primeiro, terceiro e quarto testes seguiram para avaliação da expressão facial apresentada pelo voluntário. Fazendo a reprodução das imagens gravadas, cada expressão facial apresentada pelo indivíduo no ato dos testes foi cuidadosamente examinada baseando-se nas propostas do método da FACS (Facial Action Coding System) (Ekman et al., 2002); neste método, usado largamente nos estudos de expressão facial atualmente, examina-se cada conjunto muscular contraído na face do indivíduo que é convertido em “unidades de ação” (AU), e por último aglomerados em escalas padrão que fornecem qual a expressão emocional foi apresentada naquele momento. Assim, para cada face apresentada pelo indivíduo, foi estudados minuciosamente quais os conjuntos musculares acionados no rosto do mesmo e convertidas em AU, para no fim o resultado da emoção expressada (ver ilustração 1).



Os resultados obtidos na avaliação das filmagens baseados na FACS, ou seja, o que o indivíduo voluntário expressou nos testes, eram então comparados com a emoção solicitada em cada evento, sendo analisado o quanto foi assertivo cada voluntário em cada teste.

3.4 Análise Estatística:

O banco de dados desta pesquisa foi criado no software Excel[®] versão 1997 e analisado no pacote estatístico *Stata 10*. As proporções de variáveis categóricas foram calculadas com seus respectivos intervalo de confiança de 95% usando-se as estatísticas exatas. Com o objetivo de comparar dois grupos de indivíduos (como nas comparações entre parentes de autistas e controles, ou ainda confrontando resultados entre os fenótipos “curto/longo” do transportador) utilizou-se o teste não paramétrico de “Mann-Whitney” nos casos das variáveis que avaliavam o número de acertos dos testes (indicado quando não se pode afirmar que a variável não

apresentava evidência de distribuição normal). Na avaliação dos grupos “caso/controle” em questão, e também os diferentes fenótipos do transportador de serotonina, relacionando-os com as variáveis categóricas dicotômicas (como sexo do indivíduo ou resposta correta / incorreta em um teste) foi utilizado o teste do “Qui-quadrado” ou o teste exato de *Fisher* quando o número de células nas tabelas de contingência era inferior a cinco (5) observações. Todos os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$), e para algumas medidas como estimativas de prevalências foi calculado o intervalo de confiança de 95%.

3.5 Consentimento da participação no trabalho:

Todos os indivíduos que participaram deste trabalho submetidos a avaliação dentro das metodologias acima descritas foram, anteriormente a quaisquer testes, orientados quanto ao objetivo da pesquisa, metodologias a ser utilizadas, divulgação de resultados, sigilo dos dados, bem como o não recebimento de nenhum valor financeiro. Foram ainda esclarecidas quaisquer dúvidas, não havendo nenhum tipo de constrangimento no sentido de incentivo do voluntário à participação do estudo. Em seguida, foi apresentado um “Termo de Consentimento” para leitura em conjunto com o pesquisador, e recolhido ao fim deste termo a assinatura do voluntário. A discordância em quaisquer destas etapas ou a não assinatura do participante o tornou imediatamente excluído do trabalho sem nenhum prejuízo para o mesmo.

4. Ética e Financiamentos

4.1 Ética:

Esta pesquisa foi submetida à avaliação pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) em março de 2005, sendo iniciado os procedimentos somente após a aprovação deste conselho quanto ao estudo em questão.

4.2 Financiamentos:

Os pesquisadores, os voluntários avaliados, e os demais profissionais envolvidos quando necessário não receberam nenhuma quantia financeira nesta pesquisa.

Este trabalho recebeu auxílio da agência financiadora FAPEMIG.

5. Resultados

5.1 Descrição dos grupos

O primeiro grupo é composto por 17 parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de autismo, sendo 13 mulheres (76,47%) e 4 homens (23,53%); o grupo controle é formado por 10 indivíduos voluntários, sendo 6 mulheres (60%) e 4 homens (40%); Não houve diferença significativa na distribuição dos gêneros entre os dois grupos ($p= 0,415$). A idade média de todos os indivíduos pesquisados foi de 39,15 (desvio padrão de $\pm 11,41$); a mediana da idade do grupo controle foi de 30,5 anos, menor do que a mediana de 42,0 para o grupo de parentes de autistas, indicando uma diferença significativa entre os grupos na mediana de idade ($p=0,0345$ pelo teste de Mann-Whitney).

5.2 Frequência dos genótipos e alelos entre os dois grupos

Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos pesquisados no que se refere à frequência dos alelos curto (s) e longo (l) ($p = 0,260$) e à frequência dos genótipos ($p=0,201$) (Tabela 1).

	ALELOS		GENÓTIPO		
	curto (s)	longo (l)	ll	heterozigoto (sl)	ss
Parentes de Autistas	55,88% (19 / 34)	44,12% (15 / 34)	29,41% (5 / 17)	29,41% (5 / 17)	41,18% (7 / 17)
Grupo Controle	40,0% (8 / 20)	60,0% (12 / 20)	30,0% (3 / 10)	60,0% (6 / 10)	10,00% (1 / 10)
(valor de p)	0,260		0,201		

Tabela 1: Perfil Genético dos dois grupos voluntários

5.3: Comparação entre os grupos nos testes da expressão facial:

Na avaliação do total de acertos nos quatro testes aplicados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos dos grupos de parentes de autistas e controles (Tabela 2).

	valor de p *		Parentes de Autistas	Controles
Imitação da Figura	0,1104	N	17	10
		Média **	6,29	7,30
		Mediana **	6,0	8,5
Resposta Verbal à Exposição da Figura	0,779	N	11	7
		Média	9,73	7,28
		Mediana	10	10
Expressão das Emoções	0,0703	N	16	10
		Média	3,62	4,50
		Mediana	4,0	4,5
Relato de Casos	0,353	N	14	8
		Média	3,07	3,37
		Mediana	3,0	3,5

Tabela 2: Resultados globais dos testes;

* Valor p de Mann-Whitney; ** Média e Mediana de acertos;

No teste **Expressão das Emoções** (Tabela 2), o grupo de controles apresentou uma média de acertos mais elevada que a encontrada dentre os parentes de autistas, apesar de não estatisticamente significativa ($p = 0,0703$).

5.4: Emoção tristeza:

No teste de **Imitação da Figura Exposta**, os voluntários do grupo controle obtiveram maiores taxas de acerto quando comparados aos indivíduos parentes de autistas na emoção *tristeza* ($p = 0,0128$) (Tabela 3).

	valor de p *		Parentes de Autistas	Controles
Emoção Tristeza	0,0128	N	17	10
		Média **	6,29	7,30
		Mediana **	6,0	8,5

Tabela 3: A emoção *TRISTEZA* no teste de *Imitação da Figura Exposta*;

* Valor p de Mann-Whitney; ** Média e Mediana de acertos;

5.5: Teste Resposta Verbal à Exposição da Figura:

Para o teste *Resposta Verbal à Exposição da Figura*, observamos diferença significativa para as emoções *nojo* e *surpresa* em relação aos acertos entre os grupos de parentes e controle ($p = 0,0120$ e $p = 0,0312$ respectivamente); neste mesmo teste, também a emoção *alegria* apresentou diferença, ainda que não estatisticamente significativa (valor de $p = 0,0676$) (Tabela 4).

	valor de p *		Parentes de Autistas	Controles
NOJO	0,0120	N	11	8
		Média **	1,45	0,75
		Mediana **	1,0	1,0
SURPRESA	0,0312	N	11	8
		Média	2,00	1,25
		Mediana	2,0	2,0
ALEGRIA	0,0676	N	11	9
		Média	2,0	1,43
		Mediana	2,0	2,0

Tabela 4: As emoções *NOJO*, *SURPRESA* E *ALEGRIA* no teste de Resposta Verbal a Exposição da Figura;

* Valor p de Mann-Whitney; ** Média e Mediana de acertos;

5.6: Expressão das Emoções e o alelo curto:

Não foi encontrada diferença nos escores de acertos globais nos quatro testes aplicados, comparando-se todos os indivíduos pesquisados portadores do gene curto do Polimorfismo do Transportador de Serotonina (5-HTTLPR) em relação àqueles indivíduos sem este gene. Realizando esta mesma comparação dentre os indivíduos do grupo de parentes em primeiro grau de autistas, foi observada diferença no teste em que é solicitado verbalmente pelo examinador que os voluntários apresentem nas próprias faces determinadas emoções (***Expressão das Emoções***), quando os portadores do alelo curto obtiveram maiores taxas de acertos neste comparativo (Tabela 5); tal achado não se verificou dentre os indivíduos controles.

	valor de p *	n	Presença alelo curto	Ausência Alelo curto
Expressão das Emoções	0,0272	Média **	11 / 16 4,00	5 / 16 2,80
		Mediana **	4,0	3,0

Tabela 5: Teste *Expressão das Emoções* e presença do alelo curto nos parentes de primeiro grau de autistas;

* Valor p de Mann-Whitney; ** Média e Mediana de acertos;

6. Discussão

6.1 Perfil da amostra:

A idade média dos indivíduos do grupo controle foi menor que daqueles do grupo de parentes de autistas; possivelmente, isto se deveu a dois fatores: de um lado a grande parcela de mães de crianças autistas que participaram da formação deste grupo advindas de associações formadas por pais de autistas e contatadas pelos pesquisadores deste trabalho; por outro lado, dentre os indivíduos do grupo controle, boa parte foi composta por estudantes universitários, devido maior disponibilidade destes indivíduos em participar como voluntários. Dentre a bibliografia consultada pelos autores, não foi observado nenhum apontamento correlacionando possíveis interferências na diferença da idade entre os dois grupos; porém, tal possibilidade não pode ser completamente descartada.

6.2 A emoção *tristeza* no teste de *Imitação da Figura*:

No teste em que o voluntário deve “imitar” ou “executar” na própria face a expressão apresentada pela figura padronizada, o qual denominamos *Imitação da Figura Exposta*, indivíduos do grupo controle obtiveram maior índice de acertos ($p = 0,0128$) na emoção *tristeza*. Estes achados não foram encontrados na avaliação das outras cinco emoções estudadas, apontando uma seletividade neste déficit. Baron-Cohen e colaboradores (1993) também encontraram déficit seletivo no reconhecimento da expressão facial estudando diretamente os indivíduos autistas, porém na emoção *surpresa* (Baron-Cohen et al, 1993; Baron-Cohen et al, 1999; Castelli, 2005). Não há trabalhos que apontam uma teoria que possa embasar o achado, nem tampouco sabe-

se se estes resultados seletivos referem-se a um déficit global apontado apenas nestas emoções ou se ocorre realmente um prejuízo maior em determinadas emoções; esta observação de um padrão diferenciado entre os dois grupos do estudo merece mais investigação para esclarecimento.

6.3 As emoções “nojo”, “surpresa” e “alegria”:

O achado de maiores índices de acertos dentre os indivíduos do grupo de parentes de autistas no teste *Resposta Verbal à Exposição da Figura* são contrários à expectativa dos autores deste trabalho. Estes resultados foram observados para as emoções *nojo* e *surpresa*; a emoção *alegria* pode também estar incluída neste achado por apresentar considerável valor de p ($p = 0,0676$). Observamos que neste teste o voluntário responde verbalmente qual a emoção apresentada na figura padrão, o que não exige a capacidade de expressar, mas apenas de identificar uma emoção dada. Pelos apontamentos de trabalhos anteriores quanto ao possível comprometimento dos familiares de autistas nas habilidades de interação social (Piven, 1997; Yirmiya e Shaked, 2005; Kanner, 1943;), somado ao fato destes indivíduos compartilharem porção da genética do autismo, os resultados esperados seriam o contrário daquele observado, ou seja, a expectativa era de um prejuízo no reconhecimento da expressão facial pelos parentes de autista. Por outro lado, a maior habilidade por parte destes familiares pode ser compreendida partindo de um suposto comprometimento dos portadores de autismo em expressar as emoções (Baron-Cohen et al, 1999; Hobson et al, 1988; Castelli, 2005); assim, pode ser aventada a hipótese de uma maior “demanda” ou “treino” por parte dos familiares destes pacientes no exercício de observação e interpretação das expressões faciais apresentadas pelo autista no convívio diário, forjando conseqüentemente maior habilidade nesta tarefa. Não foi identificado trabalho que apontasse neste caminho, o que requer ainda minuciosos estudos e experimentos que possam corroborar ou contrapor a esta hipótese.

6.4 O alelo curto:

O achado de maiores acertos ($p = 0,0272$) pelos indivíduos portadores do alelo curto do polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTTLPR) dentre o grupo de parentes de autistas no teste *Expressão das Emoções* são contrários às expectativas dos autores. Neste teste, os voluntários são solicitados verbalmente a apresentar nas próprias faces as seis emoções básicas, o que não demanda o reconhecimento da expressão facial. Este achado contradiz estudos prévios que apontam para a relação da presença do alelo curto deste polimorfismo com uma maior gravidade de alguns sintomas do autismo, incluindo a qualidade da interação social (Brune et al, 2006; Tordjman, 2001; Lord et al, 2000; Cook et al, 1997), além de presença de outros sintomas mentais (Battaglia et al, 2005; Brune et al, 2006; Lesch et al, 1996; Hariri et al, 2002; Hariri et al, 2006; Cook et al, 1997;). Se de um lado a literatura aponta para prejuízos na presença do alelo curto, por outro lado, como o resultado aqui observado, Brune e colaboradores encontraram associação do alelo curto com maior comprometimento na “agressividade” e nos comportamentos de “maneirismos e movimentos estereotipados” num estudo de 73 indivíduos autistas (Brune et al, 2006). Os achados do presente trabalho carecem de maiores investigações, não devendo ser interpretados de forma isolada, principalmente pelo fato desta diferença ter sido identificada apenas no grupo de parentes de primeiro grau de autistas, o que é por si uma amostra carregada de variáveis.

7. Conclusão

Os resultados do presente trabalho apontam para um padrão diferenciado na capacidade de reconhecer e expressar a emoção *tristeza* pelos indivíduos parentes de primeiro grau de autistas. Também sugere, ao contrário das perspectivas da literatura, maior aptidão por parte destes parentes em reconhecer determinadas emoções, inferência que merece maiores estudos e, se reproduzido tais achados, carece de busca de possíveis fatores causais. Por fim, os resultados desta pesquisa ainda apontaram uma relação entre a presença do alelo curto do polimorfismo do transportador de serotonina com maiores taxas de acertos na capacidade de expressar na face uma dada emoção. Os achados carecem de estudos futuros para maiores esclarecimentos.

É possível que outras doenças mentais, como a depressão e a esquizofrenia, compartilhem com o autismo mecanismos fisiopatológicos envolvidos na capacidade de reconhecimento e expressão facial das emoções, que podem estar prejudicadas nas doenças referidas. Fatores genéticos que podem estar envolvidos com este processamento também podem compartilhar da etiopatogênese destes quadros nosológicos. O advento dos conhecimentos sobre o polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTTLPR / gene SLC6A4) e os estudos que se desdobraram desde então faz deste gene um candidato à associação com os prejuízos da interação social em transtornos mentais. A possível associação entre o referido gene e o déficit afetivo do autismo está em franco momento de investigação.

Este trabalho foi realizado nos serviços do Hospital Psiquiátrico Raul Soares, Ambulatório do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte e no Laboratório de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a orientação do Professor Doutor Humberto Corrêa.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Humberto Corrêa; Às Mestras Dra. Carla Monteiro Girodo e Dra. Maila de Castro.

Bibliografia

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Referência Rápida aos Critérios Diagnósticos do DSM-IV-TR**. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- ANDREASEN, N.C. **Admirável Cérebro Novo: vencendo a doença mental na era do genoma**. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- 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* 1995; 25: 63-78.
- BARON-COHEN, S.; RING, H.A.; WHEELWRIGHT, S .; BULLMORE, E . T.; BRAMMER, M. J.; SIMMONS, A.; WILLIAMS, S .C. **Social Intelligence in the Normal and Autistic Brain: An fMRI Study**. *European Journal of Neuroscience* 1999; 11: 1891–8.
- BARON-COHEN, S.; SPITZ, A.; CROSS, P. **‘Do Children with Autism Recognize Surprise? A Research Note’**. *Cognition and Emotion* 1993; 7: 507 – 16.
- 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* 2005; 62: 85 – 94.
- BROWNING, M.; REID, C.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M.; HARMER, C.J. **A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects**. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 684-90.
- BRUNE, C. W.; KIM, S-J.; SALT, J.; LEVENTHAL, B. L.; LORD, C.; COOK, E. H. Jr. **5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents with Autism**. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2148 – 56.
- CALDER, A. J.; YOUNG, A. W. **Understanding the recognition of facial identity and facial expression**. *Nature Reviews / Neuroscience* 2005; 6 : 641 – 51.
- CASTELLI, F. **Understanding emotions from standardized facial expression in autism and normal development**. *Autism* 2005; 9: 428 – 449.
- CONSTANTINO, J. N.; LAJONCHERE, C.; LUTZ, M.; GRAY, T.; ABBACCHI, A.; MCKENNA, K.; SINGH, D.; TODD, R. D. **Autistic Social Impairment in the Siblings of Children with Pervasive Developmental Disorders**. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 294 – 96.
- COOK, E. H.; JR, COURCHESNE, R.; LORD, C.; et al. **Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder**. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 247 – 250.
- DARWIN, C. **A expressão das emoções no homem e nos animais**. São Paulo: Companhia das Letras, 2000.

- DAVIS, K. L.; CHARNEY, D.; COYLE, J. T.; NEMEROFF, C. **Neuropsychopharmacology: The fifty generation of progress**. American College of Neuropsychopharmacology, 2002.
- EDWARDS, J.; PATTISON, P. E.; JACKSON, H. J.; WALES, R. J. **Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia**. *Schizophrenia Research* 2001; 48: 235 – 53.
- EKMAN, P.; FRIESEN, W. V. **Pictures of Facial Affect**. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.
- EKMAN, P.; FRIESEN, W. V.; HAGER, J. C. **Facial Action Coding System: Investigator's Guide**. Salt Lake City: Research Nexus, 2002.
- FILIPEK, P. A.; ACCARDO, P.J.; ASHWAL, S.; BARANEK, G. T.; COOK, E. H.; Jr.; DAWSON, G.; GORDON, B.; GRAVEL, J. S.; JOHNSON, C. P.; KALLEN, R. J.; LEVY, N. J.; MINSHEW, S.; OZONOFF, B.; PRIZANT, M.; RAPIN, I.; ROGERS, S. J.; STONE, W. L.; TEPLIN, S. W.; TUCHMAN, R. F.; VOLKMAR, F. R. **Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society**. *Neurology* 2000; 55: 468-479.
- FOMBONNE, E.; **The epidemiology of autism: a review**. *Cambridge University Press* 1999; 29: 769-786.
- FOMBONNE, E.; **Epidemiology of Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders**. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 10): 3 – 8.
- GILLBERG, C. **Asperger Syndrome and High-functioning Autism**. *British Journal of Psychiatry* 1998; 172: 200 – 209.
- GUPTA, A; STATE, M. W. **Autism: genetics**. *Rev Bras Psiquitria* 2006; 28 (Supl I): 29 – 38.
- HARIRI, A.R.; MATTAY, V. S.; TESSITORE, A.; KOLACHANA, B.; FERA, F.; GOLDMAN, D.; EGAN, M. F.; WEINBERGER, D. R. **Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala**. *Science* 2002; 297: 400 – 403.
- HARIRI, A. R.; HOLMES. A. **Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function**. *Trends Cogn Sci* 2006; 10(4): 182 – 91.
- HARMER, C. J.; BHAGWAGAR, Z.; COWEN, P. J.; GOODWIN, G. M. **Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers**. *Psychopharmacology* 2002; 163: 106 – 10.
- HEILS, A.; TEUFEL, A.; PETRI, S.; STÖBER, G.; RIEDERER, P.; BENGEL, D.; LESCH, K.P. **Allelic variation of human serotonin transporter gene expression**. *J Neurochem* 1996; 66(6): 2621 – 24.
- HOBSON, R. P.; OUSTON, J.; LEE, A. **What's in a Face? The Case of Autism**. *British Journal of Psychology* 1988; 79: 441–53.

HOWARD, M. A.; COWELL, P. E.; BOUCHER, J.; BROKS, P.; MAYES, A.; FARRANT, A.; ROBERTS, N. **Convergent Neuroanatomical and Behavioural Evidence of an Amygdala Hypothesis of Autism.**

Neuroreport 2000; 11: 2931 – 5.

KANNER, L. **Autistic Disturbances of Affective Contact.** *Nervous Child* 1943; 2: 217 – 50.

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* 1996; 29; 274 (5292): 1527 - 31.

LORD, C.; COOK, E. H.; LEVENTHAL, B. L.; AMARAL, D. G. **Autism Spectrum Disorders** (Review). *Neuron* 2000; 28: 355-363.

MAESTRINI, E.; PAUL, A.; MONACO, A. P.; BAILEY A. **Identifying Autism Susceptibility Genes** (Review). *Neuron* 2000; 28: 19–24.

MUHLE, R.; TRENTACOSTE, S. V.; RAPIN, I. **The Genetics of Autism.** *Pediatrics* 2004; 113: 472 – 486.

OZONOFF, S.; PENNINGTON, B.; ROGERS, S. **Are There Emotion Perception Deficits in Young Autistic Children?** *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1990; 31: 343 – 63.

PIERCE, K.; MÜLLER, R. A.; AMBROSE, J.; ALLEN, G.; COURCHESNE, E.; **Face processing occurs outside the fusiform ‘face area’ in autism: evidence from functional MRI.** *Brain* 2001; 124: 2059 – 2073.

PIVEN, J.; PALMER, P.; LANDA, R.; SANTANGELO, S. S.; JACOBI, E.; CHILDRESS, D. **Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families.** *American Journal of Medical Genetics* 1997; 74: 398 – 411.

SHEEHAN D. V.; LECRUBIER, Y.; SHEEHAN, K. H.; AMORIM, P.; JANAVS, J.; WEILLER, E.; HERGUETA, T.; BAKER, R.; DUNBAR, G. C. **The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.** *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22 – 33.

TOAL, F.; MURPHY D. G. M.; MURPHY K. C. **Autistic-spectrum disorders: lessons from neuroimaging.** *British Journal of Psychiatry* 2005; 187: 395 – 97.

TORDJMAN, S.; GUTKNECHT, L.; CARLIER, M.; SPITZ, E.; ANTOINE, C.; SLAMA, F.; CARSALADE, V.; COHEN, D. J.; FERRARI, P.; ROUBERTOUX, P. L.; ANDERSON, G. M. **Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism.** *Molecular Psychiatry* 2001; 6: 434 – 39.

TRÉMEAU, F. ; MALASPINA, D.; DUVAL, F.; CORRÊA, H.; HAGER-BUDNY, M.; COIN-BARIOU, L.; MACHER, J-P.; GORMAN, J.M. **Facial Expressiveness in Patients with Squizizophrenia Compared to Depressed Patients and Nonpatient Comparison Subjects.** *Am J Psychiatry* 2005; 162: 92 – 101.

YIRMIYA, N. and SHAKED, M. **Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta-analysis.** *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46: 69 – 83.

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](#)