

Sérgio de Figueiredo Rocha

**Ansiedade na performance musical: estudo molecular de associação e  
validação da escala de “K-MPAI”**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para a  
obtenção do título de doutor em ciências.

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Professor Wagner Farid Gattaz

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.  
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Sérgio de Figueiredo

Ansiedade na performance musical : estudo molecular de associação e validação da escala de "K-MPAI" / Sérgio de Figueiredo Rocha. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Wagner Farid Gattaz.

Descritores: 1.Estudos de validação 2.Ansiedade 3.Polimorfismo genético

USP/FM/DBD-021/12

## Dedicatória

Dedico esta pesquisa à minha eterna namorada e companheira pelo apoio incondicional aos projetos da minha vida.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Wagner Farid Gattaz, pela capacidade de sempre se disponibilizar, em meio a tantas outras importantes funções, confiando, apoiando e balizando todas as ações envolvidas nessa pesquisa.

Ao Doutor Emmanuel Dias-Neto, referência para a curiosidade no universo da pesquisa em genética, pessoa que me apoiou, incentivou e ajudou em diversos momentos críticos no processo de doutoramento. É um desses amigos que sempre nos convidam aos desafios da ciência.

À Doutora Diana Nunes, pesquisadora do CIPE - Hospital AC Camargo - pela dedicação e perseverança nos experimentos envolvidos na parte da genética.

A toda equipe do LIM 27, em especial à Sandra Cardoso, que esteve sempre próxima aos procedimentos da extração de DNA desta pesquisa.

Ao Professor Ericsson da Silva, ou simplesmente Neneco, pessoa de especial paciência ante aos desafios da organização de dados na pesquisa.

À minha mãe, pelo apoio incondicional à minha vida e a meu pai, que, enquanto viveu, me incentivava em todas as empreitadas de estudo.

Aos meus filhos pelo sentido que dão aos meus caminhos.

À Lisa, por me encher de entusiasmo e confiança nos mais variados projetos da minha vida.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

**Lista de siglas**

**Lista de tabelas**

**Lista de gráficos**

**RESUMO**

**SUMMARY**

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>03</b>
1.1 Ansiedade: Aspectos Gerais.....	03
<b>2. ANSIEDADE E PERFORMANCE MUSICAL.....</b>	<b>08</b>
<b>3. AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE E VALIDAÇÃO DE ESCALAS....</b>	<b>12</b>
<b>4. ANSIEDADE E GENÉTICA.....</b>	<b>16</b>
4.1 Ansiedade: genes candidatos.....	24
4.1.1 Neuropeptídeo Y (NPY).....	26
4.1.2 Glioxalase 1 (GLO1) e Glutathione redutase 1 (GRS1).....	28
4.1.3 Proteína Transmembrana 132D (TMEM132D)....	30
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>
5.1 Objetivo Geral.....	32
5.2 Objetivos específicos.....	32
<b>6. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>

6.1	Procedimentos para a tradução e validação da escala K-MPAI.....	35
6.2	Casuística e amostras de DNA.....	36
6.3	Procedimentos para a análise de polimorfismos.....	38
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
7.1	Tradução e validação da escala K-MPAI.....	43
7.1.1	Avaliação da Confiabilidade.....	44
7.1.1.1	Consistencia interna.....	44
7.1.2	Avaliação da validade.....	47
7.1.2.1	Reprodutibilidade.....	48
7.1.3	Validação concorrente.....	49
7.2	Análise de Polimorfismos.....	50
<b>8.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>64</b>
A	©Kenny, D.T. (2009). Kenny Music Performance Anxiety Inventory (K-MPAI).....	64
B	Versão em português da K-MPAI.....	66
C	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	68
D	Aprovação na CAPPESQ.....	73
E	Carta de Anuência - Departamento de Música da UFSJ.....	74
F	Carta de Anuência - Conservatório de São João del Rei.....	75
G	Autorização para validação da K-MPAI para a lingua portuguesa.....	76
H	Comprovante de submissão de artigo na Revista <i>Depression and Anxiety</i> .....	78
<b>11.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>79</b>

## APÊNDICES

## LISTA DE SIGLAS

**CIPE** Centro Internacional de Pesquisa e Ensino do Hospital AC Camargo.

**DNA** Ácido desoxirribonucléico

**DSM IV** Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição

**GLO1** Gene codificador da enzima Glyoxalase I

**GRS** Gene codificador da Glutathione Redutase

**HAPMAP *Haplotype Map*** - Projeto internacional de determinação do mapa de haplótipos humanos.

**IDATE** Inventário de Ansiedade Traço-Estado

**K-MPAI** *Kenny Music Performance Anxiety Inventory*

**LIM 27** Laboratório de Neurociências “Alzira Denise Hertzog Silva” - Instituto de Psiquiatria da USP

**MPA** *Music Performance Anxiety* (Ansiedade de Performance Musical)

**NPY** Gene codificador do Neuropeptídeo Y

**PCR** *Polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)

**SERT** Gene codificador para o transportador de *Serotonina*

**SNP** *Single-nucleotide polymorphism* (polimorfismo de base única)

**STAI** *State Trait Anxiety Inventory*

**TCLE** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TMEM132D** Gene codificador da proteína transmembrana de 132KDa

**5HT<sub>1A</sub>** Serotonina<sub>1A</sub>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Genes relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático	<b>23</b>
<b>Tabela 2</b>	Parâmetros de caracterização dos genes candidatos	<b>39</b>
<b>Tabela 3</b>	Distribuição da amostra dos sujeitos na validação da K-MPAI para a língua portuguesa	<b>45</b>
<b>Tabela 4</b>	Resultado da avaliação da confiabilidade para a versão portuguesa da K-MPAI	<b>46</b>
<b>Tabela 5</b>	Comparação entre os dois momentos de aplicação nos sujeitos que repetiram o preenchimento do questionário - K-MPAI versão para a língua portuguesa	<b>48</b>
<b>Tabela 6</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GLO1	<b>51</b>
<b>Tabela 7</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GSR	<b>51</b>
<b>Tabela 8</b>	Freqüências de genótipos e alelos de NPY	<b>52</b>
<b>Tabela 9</b>	Freqüências de genótipos e alelos de TMEM132D	<b>52</b>
<b>Tabela 10</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GLO1 para o grupo masculino	<b>53</b>
<b>Tabela 11</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GLO1 para o grupo feminino	<b>54</b>
<b>Tabela 12</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GSR para o grupo masculino	<b>54</b>
<b>Tabela 13</b>	Freqüências de genótipos e alelos de GSR para o grupo feminino	<b>55</b>
<b>Tabela 14</b>	Freqüências de genótipos e alelos de NPY para o grupo masculino	<b>55</b>
<b>Tabela 15</b>	Freqüências de genótipos e alelos de NPY para o grupo feminino	<b>56</b>
<b>Tabela 16</b>	Freqüências de genótipos e alelos de TMEM132D para o grupo masculino	<b>56</b>
<b>Tabela 17</b>	Freqüências de genótipos e alelos de TMEM132D para o grupo feminino	<b>57</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Distribuição dos sujeitos da pesquisa	<b>37</b>
<b>Gráfico 2</b>	Genotipagem: Curvas da amplificação de alelos marcados com os fluoróforos VIC e FAM, de acordo com o número de ciclos de PCR (Exemplo de padrão de indivíduo heterozigoto).	<b>40</b>
<b>Gráfico 3</b>	Distribuição da população segundo a K-MPAI versão para língua portuguesa	<b>46</b>
<b>Gráfico 4</b>	Exemplo de determinação dos genótipos nas reações (TMEM132D)	<b>50</b>

## RESUMO

**Rocha, SF. Ansiedade na performance musical: estudo molecular de associação e validação da escala de “K-MPAI” [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.**

A performance musical requer um alto nível de habilidade em diversos parâmetros como coordenação motora, atenção e memória, o que a torna uma atividade particularmente susceptível aos estados de ansiedade. Pesquisas nessa área têm avançado com a introdução de instrumentos específicos para abordar a ansiedade na performance musical (MPA), como é o caso da “*the Kenny Music Performance Anxiety Inventory*” (K-MPAI). Estudos recentes apontam polimorfismos genéticos envolvidos na base do quadro de ansiedade os quais já foram descritos no genoma humano e avaliados em pacientes com autismo, ataque de pânico e na depressão. No entanto, não existia na literatura mundial qualquer estudo relacionando polimorfismos de DNA e MPA. O presente estudo teve duas fases. A primeira fase, com objetivo traduzir, adaptar e validar a K-MPAI para a língua portuguesa e a segunda fase, o objetivo foi avaliar polimorfismos genéticos possivelmente associados à MPA. Após a autorização da autora, a escala K-MPAI foi traduzida e validada. A escala em língua portuguesa foi aplicada a 218 músicos de ambos os sexos, amadores e profissionais. Para a validação concorrente, foi utilizado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), versão validada na língua portuguesa da *State Trait Anxiety Inventory*

(STAI). A análise da consistência interna apresentou alfa de Cronbach=0.957 com  $p<0.001$ , reprodutibilidade com  $p=0.378$  e validação concorrente com a IDATE com alfa de Cronbach=0.642 e  $p<0.001$ . O estudo de validação permitiu considerar a amostra com graus de confiabilidade e reprodutibilidade elevados, o que traduz este estudo como provindo de uma amostra não tendenciada e replicável a outras populações. A validação concorrente entre a K-MPAI e a IDATE permite inferir que ambas são comparáveis na capacidade de medir os níveis de MPA. Na segunda fase, foi analisada a associação entre polimorfismos dos genes GLO1 (rs4746), GSR (rs1002149), NPY (rs16147) e TMEM132D (rs900256) e o quadro de MPA. Após a aplicação da escala K-MPAI em 307 músicos (197 homens e 110 mulheres) amostras de sangue periférico foram coletadas de dos 80 sujeitos das extremidades da curva de distribuição de scores da K-MPAI (35 homens e 45 mulheres), sendo seu DNA usado para genotipagens. Análises das freqüências genotípicas e alélicas não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos polares, muito embora tendências à significância fossem observadas em alguns casos, quando os gêneros foram avaliados separadamente, sugerindo que mais indivíduos devam ser analisados. A detecção de polimorfismos de DNA associados à MPA poderá permitir uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares associados a este quadro que também ocorre em outras situações de exposição em diversas áreas de atuação. Além disso, futuros estudos poderão permitir delinear exames prognósticos e diagnósticos mais precisos, levando a um melhor conhecimento da origem da MPA.

## SUMMARY

**Rocha, SF. Music Performance Anxiety: Molecular Association Study and Validation of the “K-MPAI” Scale. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.**

Music performance requires high levels of ability in parameters such as coordination, attention and memory, which makes it particularly susceptible to anxiety states. Scales were recently developed to evaluate and quantify music performance anxiety (MPA). However, although we are able to measure MPA, biomarkers for this condition are not available and its biological basis has not been established. On the first part of this work, we translated, adapted and validated the K-MPAI to Portuguese, generating the first MPA evaluation instrument in the language. After authorization from the author, the K-MPAI scale was translated and validated. The scale in the Portuguese language was applied to 218 musicians of both genders, professionals and amateurs. For the concurrent validation, the IDATE inventory, a validated version of the STAI Inventory (State Trait Anxiety Inventory) was used. Consistency analyses showed Cronbach's  $\alpha=0.957$  with  $p<0.001$ , reproducibility with  $p=0.378$  and concurrent validation with IDATE with Cronbach's  $\alpha=0.642$  and  $p<0.001$ . The validation study allowed the samples to be considered with high degrees of certainty and reproducibility, which shows that this study is based on an unbiased sample and can be replicable to other populations. On the second

part of this work, we strived to contribute to the knowledge of the biological basis of MPA, validating and analyzing the frequency of DNA polymorphisms possibly associated to this condition. We searched for genes that could be involved with the anxiety processes and evaluated the polymorphisms with higher frequency and/or more capacity of causing functional alterations. The genes and the polymorphisms selected (presented with their identification codes in the dbSNP database) were: GLO1 (rs4746), GSR (rs1002149), NPY (rs16147) and TMEM132D (rs900256). The status of these polymorphisms was determined in a process of selective genotyping, from a group of 80 subjects who had the higher and lower scores in the distribution curve of the K-MPAI scores (derivating from a total of 307 musicians, having scores deviating at least 1 standard deviation in average). Tests for these polymorphisms were designed, validated and evaluated with the DNA of these 80 subjects. Analysis of the allelic and genotypic frequencies of these polymorphisms did not show associations that were statistically significant. Tendencies to significance were observed when analyses were conducted separately in each gender, suggesting that studies with higher sample size should be performed. The study of genetic polymorphisms associated to MPA has the potential for contributing to a better understanding of the biological basis of anxiety.

Descriptors: validation studies, anxiety, DNA polymorphisms, SNPs.

## APRESENTAÇÃO

A ansiedade é uma manifestação com alta prevalência na população em geral, entretanto, sua etiologia permanece desconhecida e o seu diagnóstico é feito apenas com base em critérios clínicos.

A ansiedade de performance é um grupo de transtornos que afeta indivíduos de várias áreas, como locutores, esportistas e artistas. Em geral, os principais medos estão relacionados à exposição, como parecer ridículo, dizer tolices, ser observado por outras pessoas, interagir com estranhos ou pessoas do sexo oposto e ser o centro das atenções. Mulheres são duas ou três vezes mais afetadas do que os homens, e essa relação parece ser a mesma na performance musical.

A determinação de marcadores moleculares para a ansiedade poderá contribuir para um maior esclarecimento dos seus mecanismos causadores, o que talvez possa auxiliar no desenvolvimento de ferramentas auxiliares para diagnóstico e prognóstico, bem como o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

Até o momento, o desenvolvimento de escalas de avaliação da ansiedade têm sido de grande valia no acompanhamento e tratamento quadro. Isso também se dá na população afetada na área da performance musical. No entanto, nos dias atuais não se tem um instrumento adaptado à realidade brasileira para tal função. Daí a necessidade imperiosa de se estimular iniciativas nessa direção.

No Brasil temos uma grande população inserida no meio musical. Apenas no âmbito da música erudita, são 13 conservatórios com cerca de 1000 alunos cada um; aproximadamente 90 cursos superiores de música presenciais, perfazendo um contingente de mais de 15000 alunos, segundo dados do Ministério da Educação. No campo profissional aproximadamente 50 orquestras sinfônicas e 25 orquestras de câmara com um número total aproximado de 5000 musicistas. Além disso, há cerca de 60 orquestras estudantis cadastradas no Anuário música Viva, com cerca de 3600 representantes.

Assim, há um universo com aproximadamente quarenta mil pessoas diretamente envolvidas na atividade de performance musical, das quais, podemos afirmar com base em dados epidemiológicos, pelo menos oito mil apresentam potencialmente o quadro de ansiedade, mais especificamente a fobia social. Isso torna a questão relevante, até porque rotineiramente não há serviços especializados na saúde mental de musicistas, salvo algumas iniciativas isoladas. Desta forma, esta é uma grande frente de atuação da psiquiatria que ora pode se abrir.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Ansiedade: aspectos gerais

O transtorno de ansiedade é descrito desde tempos remotos. Hipócrates já o fez no século IV a.C. Contudo, somente nos últimos 35 anos esse quadro tem ganhado uma dimensão de maior aprofundamento (Mendlowicz; Stein, 2000).

No DSM IV (2002), a ansiedade é subdividida em agorafobia, ataque de pânico, transtorno de pânico sem agorafobia, transtorno de pânico com agorafobia, agorafobia sem história de transtorno de pânico, fobia específica, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de estresse agudo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral, transtorno de ansiedade induzido por substância e transtorno de ansiedade sem outra especificação.

O transtorno de ansiedade sem outra especificação é incluído para a codificação de transtornos com ansiedade proeminente ou esquivada fóbica que não satisfazem os critérios para qualquer um dos transtornos de ansiedade específicos definidos nesta seção (ou sintomas de ansiedade acerca dos quais existem informações inadequadas ou contraditórias). Essa descrição parece ser a que mais se adequa à descrição da MPA.

Segundo Gorenstein e Andrade (1998), “a ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos [somáticos] que faz parte do espectro normal das experiências humanas, sendo propulsora do desempenho”.

Stein e Lang (2002) apontam que vários estudos epidemiológicos têm documentado a alta taxa de prevalência de transtornos de ansiedade na população em geral. Em um estudo da *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), verificou-se uma prevalência de 14,6%. Mais recentemente a *National Comorbidity Survey* (NCS) encontrou uma taxa de 24,9% para um grupo cuja idade variava de 15 a 54 anos.

Os transtornos de ansiedade se configuram na terceira afecção psíquica mais comum. Entre essas, a mais prevalente é a fobia social (Berghändler *et al.*, 2007).

Geralmente, as causas para a fobia social são abordadas por três eixos: **genético-familiares**; **neurobiológicos** e **cognitivo-comportamentais**. Evidências genéticas são apontadas em estudos com gêmeos nos quais se encontrou uma taxa de concordância de 24% em gêmeos monozigóticos e 15% em dizigóticos, deixando evidente a importância de fatores ambientais no desenvolvimento desta morbidade.

Parentes de primeiro grau de pacientes com fobia social têm uma chance três vezes maior de desenvolver o quadro quando comparados com a população em geral. Além disso, indivíduos submetidos à superproteção ou rejeição estão associados ao aumento das taxas de incidência da fobia social. O medo pode ser um comportamento aprendido observando-se,

desde cedo, os parentes e as pessoas próximas. A superproteção é uma forma de se tentar poupar as crianças de qualquer tipo de exposição que, algum dia, virão a ser fóbicas.

Com relação aos fatores neurobiológicos, há uma série de hipóteses para sustentar a etiopatogenia da fobia social. O papel da **serotonina** nos quadros de ansiedade é balizado pela resposta clínica aos psicofármacos que atuam nos receptores serotoninérgicos. Entretanto, há outros estudos que não apontam diferenças significativas entre controles e pacientes em termos de função serotoninérgica pós-sináptica (Muzina; El-Sayegh, 2001).

A sintomatologia da fobia social é decorrente do desconforto de estar sendo observado pelos outros. As situações tipicamente suscetíveis de desencadear a fobia social são exposições em público como falar, comer, escrever, encontrar pessoas desconhecidas e/ou importantes, pessoas do outro sexo onde o indivíduo está em posição de solicitar alguma coisa, seja no trabalho ou numa ocasião social. A persistência dessa situação gera sintomas somáticos e psíquicos. Entre esses últimos, incluem-se crenças irrealísticas sobre as situações sociais e percepções negativas a respeito das reações dos outros com relação à sua performance. Assim é que pensamentos do tipo - “eu sei que não sou capaz” - emergem de forma soberana.

Evidentemente, a repetição desse funcionamento cria um reforço negativo para se consolidarem e perpetuarem as crenças. Quanto ao quadro somático, destacam-se os seguintes sintomas: sudorese profusa, tremores, palpitações, falta de ar, náusea, diarréia e rubor facial. Esse último é o mais

comum, relatado por 50% dos pacientes. O rubor facial ocorre em resposta àquilo que se acha que o outro pensa de nós, um problema central na fobia social.

É normal a vivência de se sentir desconforto e ansiedade diante de uma nova situação social ou exposição pública. Entretanto, quando essas sensações se tornam mais evidentes e persistentes, causando comportamento de evitação de determinadas situações, deve-se considerar o diagnóstico de fobia social.

O medo excessivo e irracional de ser observado pelos outros ou fazer alguma coisa embaraçosa na frente de estranhos é parâmetro fundamental no diagnóstico desse quadro. Há dois subtipos de transtorno de ansiedade social ou fobia social. Quando o medo é limitado a uma situação - a mais comum é falar em público - a fobia é chamada específica (ou discreta) ou **ansiedade de performance**.

O segundo e mais comprometedor tipo é a fobia social generalizada. A fobia social geralmente se apresenta antes dos 20 anos com os primeiros sintomas se manifestando entre os 14 e 16 anos, embora tal quadro possa ocorrer também na infância interferindo significativamente no desenvolvimento normal e criar uma série de mecanismos de defesa. Em função desse ciclo negativista, pode-se ter um prejuízo tanto na vida profissional quanto na vida pessoal.

Esse quadro é associado a um baixo nível de escolaridade, história de instabilidade trabalhista e a uma alta taxa de absenteísmo e atraso no trabalho. Além disso, muitas vezes o indivíduo evita atividades que

requeiram a auto-exposição. Tais pessoas se casam menos, se divorciam mais e permanecem mais tempo desempregadas. Conseqüentemente tem-se que 1/3 tem uma produtividade reduzida, são dependentes da família e do poder público.

## 2 ANSIEDADE E PERFORMANCE MUSICAL

Devemos entender a situação de se apresentar em público como uma prática corrente no meio artístico. A formação de musicistas deve passar necessariamente pelo treinamento nessa situação para que o “medo do palco” se transforme gradativamente em uma vivência prazerosa.

A relação entre performance musical e níveis de ansiedade também tem sido investigada em função das variáveis pessoais dos musicistas como idade, gênero, tipo de instrumento, *background* musical, oportunidades de treinamento para a situação de performance e o padrão psíquico durante essa situação (Taborsky, 2007). Esse padrão psíquico envolve a forma como o musicista percebe alguém especial na platéia como por exemplo, um pianista se dar conta que na platéia encontra-se, na primeira fila, o pianista Nelson freire. Outras causas estão relacionadas aos outros musicistas que se apresentam (*ibid*). Neste sentido, o medo de o colega errar compromete o foco de atenção do musicista, podendo contribuir para o aumento dos níveis de ansiedade.

O desafio do amadurecimento na performance musical guarda questões importantes para o musicista na medida em que o grau de dificuldade daquilo que se apresenta deve ser compatível com o nível de proficiência musical. Distorções nessa medida podem gerar alterações no estado de prontidão e gerar o que é o ponto fundamental nesse estudo que é a ansiedade de performance. Não se trata, a priori, de um quadro

patológico, mas uma desregulação entre aquilo que seria uma atitude de alerta pré-participação e um descontrole no momento de se apresentar.

A experiência da ansiedade de performance não surpreende a maioria das pessoas que já fizeram algo na frente dos outros. De várias formas, a vida por si só é uma performance (Kenny, 2006).

Musicistas experientes empregam um número expressivo de estratégias que, geralmente, levam décadas para se consolidar. Se de um lado há uma série de informações detalhadas sobre alguns parâmetros musicais como ritmo, altura e pulsação, por outro, ainda é muito escasso o número de informações sobre as nuances expressivas necessárias à prática musical, incluídas as alterações no andamento, na intensidade e articulação.

O sucesso na performance musical requer um excepcional controle motor fino além de um profundo conhecimento da estrutura musical bem como da tradição da performance.

Com toda essa complexidade envolvida na atividade musical, acrescida da pressão diante da platéia, não é de se surpreender que o quadro de ansiedade seja relativamente comum entre os musicistas.

De fato, a MPA é um sério problema que tem impedido muitos musicistas de alto nível de prosseguirem com suas carreiras (Thompson *et al.*, 2006).

Nenhuma categoria de performance está isenta da experiência de MPA. Seja criança, adolescente ou adulto; amador ou profissional, experiente ou inexperiente, solo ou em grupo, instrumentista ou cantor, todos os tipos e idades sofrem com a MPA.

A MPA tem uma prevalência em torno de 24% (Kenny, 2005). Ela é um grupo de transtornos que afeta indivíduos de várias áreas, como locutores, esportistas e artistas. Mulheres são duas ou três vezes mais afetadas do que os homens e essa relação parece ser a mesma na performance musical (Kenny, 2004).

Segundo essa autora, crianças muito novas raramente vivenciam a ansiedade de performance que atinge pessoas adultas. Pelo contrário, crianças adoram a performance, adoram a platéia, gostam de ser o centro das atenções e nem se dão conta de alguma possível falha em sua “performance”.

A questão é saber como a ansiedade de performance musical se desenvolve, como se dá a transição de “*mamãe, vem me ver, eu não estou ótimo!!!*” para “*por favor, não me peça para tocar...eu sei que vou me atrapalhar...*”.

Essa transição é devida a uma combinação de fatores, sendo o mais importante o nosso temperamento inato; o aumento da capacidade cognitiva e a crítica que se desenvolvem na infância e adolescência; o tipo de experiências familiares e interpessoais que nós temos; nossa percepção e interpretação do mundo à nossa volta; a habilidade técnica e maestria, e experiências específicas de performance que podem ter resultados positivos ou negativos.

O modelo de *Barlow* (apud Kenny, 2005) para a ansiedade é útil no entendimento da ansiedade em geral e na MPA em particular. Nesse modelo é proposta uma integração em três instâncias - vulnerabilidades - que podem

contribuir para o desenvolvimento da ansiedade ou transtorno de comportamento. São elas:

- Vulnerabilidade biológica generalizada (herdada);
- Vulnerabilidade psicológica generalizada, baseada em experiências prematuras do desenvolvimento do senso de controle sobre eventos marcantes;
- Vulnerabilidade psicológica mais específica onde a ansiedade passa a se correlacionar com certos estímulos através de um processo de aprendizado de condicionamento de respostas ou crenças.

Esse modelo sustenta que a predisposição genética e as experiências marcantes na primeira infância podem ser suficientes para produzir um quadro de ansiedade generalizada ou transtorno afetivo.

Entretanto, a terceira instância das vulnerabilidades (Vulnerabilidade psicológica mais específica) parece ser necessária para produzir um transtorno de ansiedade focal ou específico tais como pânico ou fobia específica. Por exemplo, a avaliação social pode ser acompanhada do aumento das sensações somáticas que se associam à percepção de aumento de ameaça ou perigo.

### 3.AVALIAÇÃO DA ANSIEDADE E VALIDAÇÃO DE ESCALAS

É sempre bom lembrar que, no âmbito da psicopatologia, um instrumento de avaliação é algo para medir um quadro psíquico de uma pessoa e, para tanto, há que se vislumbrar a **validade clínica** desse procedimento. Nesse sentido, Tavares (2003) aponta:

Não seria exagero enfatizar a necessidade de manter o respeito, a compaixão em relação à pessoa avaliada e a disposição de admitir a falibilidade de nossos esforços durante a aplicação, análise e devolução de um procedimento de avaliação.

E argumenta que a avaliação tem como objetivo descrever a melhor compreensão possível dos aspectos relevantes de uma pessoa através das informações disponíveis no momento. Quando se pensa na aplicação de um instrumento diagnóstico a determinado grupo, não se pode garantir a **validade** dos resultados para **indivíduos**, muito embora possa se dizer que há validade para grupos. Daí a necessidade de se compreender que a aplicação de escalas faz parte de um processo mais abrangente que envolve a avaliação da saúde das pessoas, ou seja, a escala não é um fim em si mesmo.

Segundo Goreinstein e Andrade (1998) as escalas para se avaliar a ansiedade tentam englobar todas as manifestações do quadro, porém, geralmente se enfatizam alguns aspectos em detrimento de outros. Além disso, há escalas que medem o quadro de ansiedade e outros que avaliam os quadros patológicos.

Para tanto, segundo esses autores, é de suma importância a diferenciação entre “**traço**” e “**estado**”. A primeira condição é definida como algo mais permanente, que acompanha o indivíduo enquanto que o estado é situacional.

Outro importante aspecto a ser considerado é que o quadro de ansiedade é comumente comorbidade da depressão, condição que traz dificuldades tanto para o diagnóstico como para a aplicação de escalas. Há escalas de ansiedade que foram traduzidas e validadas para o português, no entanto, considerando-se o quadro de ansiedade na performance musical, são poucos os inventários que até hoje foram estruturados.

Segundo Batista e Nunes (2006) a tradução de escalas tem seguido alguns passos metodológicos que são aplicados de forma bastante freqüente em estudos dessa natureza:

- Elaboração da versão em português por tradutores independentes;
- Tradução reversa para a língua original por profissionais bilíngües;
- Consenso para a escolha da melhor versão (geralmente considerando-se os seguintes critérios: compreensão, equivalência conceitual, de conteúdo, semântica e cultural);
- Comparação entre as traduções, selecionando-se a tradução mais fidedigna;
- Validação da escala (aplicando-se critérios estatísticos para a análise da confiabilidade e validade);
- Teste da escala em estudos controles.

Em vários estudos, guardadas algumas pequenas variações, essas etapas foram sistematicamente semelhantes (Shansis, 2003; Salvetti; Pimenta, 2005; Mattos *et al.*, 2006; Araújo *et al.*, 2007).

Segundo Osborne e Kenny (2005), uma revisão nas bases de dados de língua inglesa - PsycINFO e MUSE - identificou 20 publicações sobre inventários da MPA. Todas essas escalas foram desenvolvidas para projetos de pesquisas específicos com amostragens de alunos universitários e adultos.

A maioria das medições da MPA era feita num amplo espectro de instrumentos e situações de performance, embora algumas tenham sido criadas especificamente para alguns instrumentos como piano (Piano Performance Anxiety Scale) e cordas (Stage Fright Rating Scale).

Em geral, as escalas enfocam os traços de ansiedade, perguntando aos entrevistados sobre os níveis de MPA baseados numa avaliação retrospectiva para a performance musical através de vários contextos. Várias escalas são adaptações feitas de escalas voltadas para outro público, como “locutores”.

A mais recente escala, a “Kenny Music performance Anxiety Inventory” (K-MPAI) - (vide **ANEXO A, p. 65**) - foi construída com base na teoria de Barlow sobre os transtornos de ansiedade - componentes cognitivos, comportamentais e fisiológicos, os quais são vistos como uma forma de se compreender melhor a ansiedade na performance musical (MPA) e outros transtornos de ansiedade.

Essa escala foi construída tendo como referencial os componentes da teoria de Barlow, que incluem fatores sobre a caracterização da ansiedade (incontrolabilidade, imprevisibilidade, afetos negativos, pistas situacionais); mudanças no nível de atenção (tarefas ou auto-avaliação, medos ou avaliação negativa); alterações psicológicas e da memória.

São dadas sete opções de resposta para cada pergunta. Essas respostas variam de (-3), que se refere a uma posição de “discordar totalmente” a (+3) que traduz uma posição de “concordar plenamente”.

Até dezembro de 2008, eram apenas 26 perguntas/proposições. No entanto, a própria autora nos enviou a nova escala validada a partir de um estudo conduzido com cerca de 1000 músicos australianos, fruto de um trabalho recentemente concluído. Essa nova escala agora é composta por 40 itens de avaliação e o escore máximo é 240 (**vide ANEXO A, p. 65**). Um alto escore indica um alto nível de ansiedade na MPA.

A K-MPAI mostrou uma correlação positiva com outras escalas validadas para a performance musical como a State Trait Anxiety Inventory (STAI) de Spielberg (Goreinstein; Andrade, 1996). Além disso, a K-MPAI também demonstrou uma excelente consistência interna, com um *alfa de Cronbach* = 94 (Kenny, 2004).

#### 4 ANSIEDADE E GENÉTICA

A genética é uma área cujo principal objetivo é explicar a herdabilidade dos caracteres entre as espécies. Uma das formas mais tradicionais de abordagem na pesquisa são os estudos com gêmeos. Esses têm uma grande aplicação, sobretudo com gêmeos discordantes como estratégia de se estabelecer inferências causais nas pesquisas observacionais (Mcgue, 2010).

Mais recentemente, a genética molecular tem ampliado seu campo de aplicabilidade. Ela estuda os mecanismos genéticos que controlam as variações dos traços, combinando informações do fenótipo, marcadores moleculares e expressão gênica. Essa metodologia pode ser empregada para estimar a herdabilidade, mapear a expressão quantitativa dos traços e inferir sobre os papéis regulatórios dos genes (Rosa *et al.*, 2006).

A despeito dos dramáticos avanços no entendimento de nossa genética e neurobiologia, a etiologia dos transtornos de ansiedade não é completamente conhecida. Até meados da década de 1980, as pesquisas que tratavam das bases genéticas das doenças humanas se valiam dos estudos familiares com enfoque na expressão de algum sintoma em gêmeos. Com o desenvolvimento da biologia molecular e da genômica, revolucionou-se a abordagem dos estudos em genética. Esse capítulo tratará de apresentar um conjunto de pesquisas voltadas para o esclarecimento das bases genéticas da ansiedade.

Ilustrando esse aumento da produção de artigos nessa área, Cornelis *et al.* (2010) aponta que até 1995, o número de artigos por ano voltados para estudos de associação genética em estresse pós-traumático era de apenas um. Atualmente a frequência de publicações anuais se encontra na casa dos vinte artigos apenas para esse quadro e são voltados para vários sistemas neurobiológicos.

Os transtornos de ansiedade representam um dos mais comuns problemas de saúde mental. Eles são quadros complexos com fatores genéticos e ambientais afetando sua predisposição (Hovatta e Barlow, 2008).

Não há marcadores patognomônicos dos transtornos de ansiedade. Daí, a importância da abordagem epidemiológica para se investigar as definições e fatores de risco para a expressão dos transtornos de ansiedade ao longo da vida (Merikangas e Pine, 2002).

A genética psiquiátrica tem emergido como uma fronteira que poderá ser de fundamental importância para ajudar a revelar as bases fisiológicas da neuropsiquiatria e estudos diversos têm identificado regiões genômicas associadas a várias psicoses, particularmente o transtorno bipolar e esquizofrenia (Hettema, Neale e Kendler, 2001). Os resultados apontados em uma meta-análise demonstram que há uma significativa associação entre fobias em descendentes de pacientes e seus parentes de primeiro grau (*ibid*). A maior causa do risco familiar é genética, no entanto, a hereditariedade estimada para os transtornos de ansiedade é da ordem de

30-40%, patamares significativamente mais baixos do que em outros quadros psíquicos como a esquizofrenia e o transtorno bipolar (*ibid*).

Entre os fatores atribuídos a tais dificuldades estão os seguintes: modelos de herança não-mendeliana e a possibilidade para fenocópias; heterogeneidade genética; penetrância incompleta e expressividade variável. Entretanto, o maior de todos os problemas na identificação de genes da ansiedade é **definir o fenótipo herdável**. Reduzidas quantidades de serotonina<sub>1A</sub> (5HT<sub>1A</sub>) têm sido repetidamente encontradas em indivíduos com comportamento ou transtorno de ansiedade (*ibid*)

O stress exacerba as doenças psiquiátricas e pode também reduzir os níveis de serotonina nos receptores. Quando a deficiência desse receptor é produzida em camundongos por supressão genética, um fenótipo da ansiedade é observado (Toth, 2003).

Se de um lado os mecanismos neuronais básicos são similares entre mamíferos, por outro, alguns genes podem regular aspectos críticos da ansiedade em humanos mais do que em outras espécies (*ibid*).

Estudos em animais têm mostrado novos *loci* para características quantitativas (QTL) e a abordagem genômica funcional levou à identificação de reguladores da ansiedade em ratos (Hovatta e Barlow, 2008), deixando claro que esses genes podem ser testados a respeito de seu envolvimento com os transtornos de ansiedade em humanos (*ibid*).

A questão fundamental é demonstrar que um marcador genético tem um fenótipo conectado. Sem uma acurada especificação do fenótipo, esse procedimento torna-se difícil, se não impossível de se realizar. Nas várias

versões do DSM há várias controvérsias a respeito dos quadros de ansiedade. Ora são incluídas novas nosologias, ora são separados aspectos de um mesmo quadro.

Por exemplo, no DSM-IV, agorafobia, por definição, envolve medo de ataque de pânico ou sintomas limitados do ataque de pânico, ou seja, o fenótipo da agorafobia não pode estar separado do pânico. As fronteiras não são definidas.

Outra abordagem que atualmente tem se seguido é o estudo dos traços (Stein, 2009). Segundo esse autor, traços como neuroticismo ou sensibilidade à ansiedade poderiam ser explicados por marcadores biológicos e ajudar a elucidar o fenótipo da ansiedade.

Um importante estudo do transtorno de ansiedade foi conduzido por Kendler (2001) numa população de 1033 pares de gêmeos. Foram estimadas as seguintes taxas de herdabilidade: 44% para transtorno de pânico; 39% para agorafobia; 32% para ansiedade generalizada; 32% para fobias de animais e 30% para fobia social, as quais sugerem a importância de um componente genético na expressão desses fenótipos, embora os fatores ambientais tenham um papel fundamental.

Por outro lado, as fobias situacionais parecem ter um pequeno ou nenhum componente genético (exemplo disso é o “medo de sangue”, aparentemente com um grande componente ambiental e não genético), porém ainda são necessários mais estudos para um posicionamento mais conclusivo a esse respeito.

Apesar dos poucos estudos, há um consenso de que a fobia social é um fenótipo familiar. Fyer (1993) demonstrou que familiares de indivíduos com fobias simples têm um risco aumentado em três vezes para desenvolver o mesmo quadro.

Muitos estudos de genética molecular têm buscado elucidar os mecanismos da origem e progressão dessas doenças. O gene codificador para o transportador de serotonina (SERT) talvez seja o gene candidato mais estudado no campo da genética psiquiátrica, com várias dezenas de estudos publicados recentemente. Mais e mais evidências têm sido apontadas para a associação entre polimorfismos no gene SERT e traços de personalidade ansiosa na população considerada normal; além disso, há boas evidências de que tais polimorfismos influenciam o fluxo sanguíneo cerebral em resposta ao estímulo do medo, caracterizando assim suas conseqüências funcionais. Além do mais, recentes estudos têm fornecido mais suporte para as evidências de que os polimorfismos SERT influenciam a resposta antidepressiva (Melke, 2003).

Muita atenção também tem sido dada ao papel da amígdala na origem da ansiedade e do medo, bem como estudos de polimorfismos genéticos aplicados sobre os sistemas do GABA e 5-HT (Seiji e Norio, 2006).

Estudos tem criado uma expectativa para a elucidação das bases genéticas da ansiedade focando-se nas comorbidades (Hettema *et al.*, 2005). A ansiedade exibe alta prevalência de comorbidades ao longo da

vida. Entender a participação dessas comorbidades pode ajudar a esclarecer a participação genética nesse quadro.

Esse grupo conduziu um importante estudo envolvendo 5000 sujeitos, gêmeos, divididos em grupos masculinos e femininos. Todos os participantes possuíam comorbidade entre algum transtorno de ansiedade e abuso de substâncias.

A hipótese de que as diferenças entre os fenótipos poderiam ser explicadas por diferentes traços de personalidade ansiosa que, juntamente com os eventos estressores desencadeados pelas comorbidades poderiam modificar a vulnerabilidade genética. Isso foi mais robustamente evidente entre os pacientes com transtorno de pânico, ansiedade generalizada e agorafobia, apesar de também ser observado com menor intensidade nos indivíduos com fobias específicas. Esta hipótese é corroborada por Hae-Han *et al* (2011) os quais apontam que o temperamento ansioso e o traço de personalidade ansioso podem representar um fenótipo intermediário que predispõe ao transtorno de pânico.

Outros estudos têm tentado estabelecer correlações entre o fenótipo e polimorfismos genéticos. Os SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) representam as formas mais freqüentes de variação na seqüência de DNA encontrada no genoma humano (Taillon-Miller *et al.* 1999) e podem ser definidos como regiões pontuais do DNA, onde a base nucleotídica seja variável na população.

Os SNPs vêm sendo cada vez mais estudados como marcadores genéticos (Kwok e Gu, 1999). De acordo com modelos teóricos, se forem

estudados os genótipos de um grupo de indivíduos portadores de uma determinada doença e os genótipos de um grupo-controle, observaremos que certos genótipos estarão consistentemente associados com aqueles indivíduos afetados, indicando um possível gene candidato para a doença em questão (*ibid*).

Uma variante funcional no gene catechol-O-methyltransferase (COMT), o polimorfismo Val158Met (“Valina/Metionina”), por exemplo, vem sendo associada em alguns estudos com vários fenótipos, incluindo neuroticismo (Stein *et al.*, 2005) e esquizofrenia (Costas *et al.*, 2011).

Outro polimorfismo importante na gênese de quadros de ansiedade é o MAOA<sub>m</sub>VNTR. Ele está relacionado à monoamina oxidase (MAO). A MAO é uma enzima da membrana mitocondrial que catalisa a degradação de diversos neurotransmissores, incluindo a serotonina, noradrenalina e dopamina (Nishioka *et al.*, 2011).

Existem duas isoenzimas da MAO (A e B) que agem respectivamente sobre a serotonina/noradrenalina e feniletilamina/benzilamina (a dopamina recebe a ação de ambas). O gene que codifica a MAOA localiza-se no braço curto do cromossomo X. Vários foram os polimorfismos identificados na região promotora da MAO, porém, apenas alguns deles modificam a atividade da proteína ou seus níveis de expressão. A frequência do polimorfismo MAOA<sub>m</sub>VNTR foi significativamente maior em mulheres com transtorno de pânico e ansiedade generalizada.

O neuropeptídeo colecistoquinina (CCK) é um dos mais abundantes neurotransmissores do cérebro. A CCK desempenha um importante papel

na neurobiologia do transtorno de pânico tanto em seres humanos quanto em modelos animais. O gene humano da CCK encontra-se num braço curto do cromossomo 3. Alguns estudos demonstraram associação entre polimorfismos desse gene (rs 1799923 e rs754635 – sendo este um SNP intrônico) e o transtorno de pânico (Hae-Han *et al.*, 2011).

O transtorno de estresse pós-traumático (PTSD, do inglês *post-traumatic stress disorder*) tem tido muita atenção pela comunidade científica e há artigos que apresentam uma grande quantidade de genes candidatos para estudos de associação (Cornelis *et al.*, 2010). A partir dessa revisão em PTSD, foram apontados 15 genes e 36 SNPs como potenciais bases neurobiológicas para esse transtorno como podemos observar na tabela abaixo:

**Tabela 1** - Genes relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático

Gene	Nome	Cromossomo	SNPs	Função
1. BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro	11p13	rs6265	
2. NPY	Neuropeptídeo Y	7p15.1	rs16139	exônico 5
3. GCCR	Receptor Glicocorticoide	5q31.3	rs6169 / rs6190 rs56149945	exônico 2
4. DBH	Dopamina βhidroxilase	9q34	rs1611115	promotor
5. CNRI	Receptor canabinoide 1	6q14-q15	rs806369 / rs1049353 rs806377 / rs6454674	promotor / exônico 1 5 UTR / intrônico
6. GABRA2	GABA <sub>A</sub>	4p12	rs279836 / rs279826 rs279858 / rs279871	intrônico 3 / intrônico 3 exônico 5 / intrônico 3
7. COMT	Catecol-O-metiltransferase	22q11	rs4680	exônico 6
8. APOE	Apolipoproteína E	19q13	rs429358 / rs7412	exônico 4 / exônico 4
9. RGS2	Regulador da G-proteína sinalizadora	1q31	rs4606	3 UTR
10. RD2	Receptor D2 da dopamina	11q23	rs1799732 / rs1801028 rs1079597 / rs1800498 rs6277 / rs1800497	promotor / exônico 7 intrônico 1 / intrônico 2 exônico 7 / exônico 8
11. DRD4	Receptor D4 da dopamina	11p15.5		exônico 3
12. SLC6A3	Transportador da dopamina	5p15.3		3 UTR
13. SLC6A4	Transportador da serotonina	17q11	rs4795541 / rs25531 rs57098334	promotor / promotor intrônico 2
14. HTR2	Receptor 2A da serotonina	13q14-q21	rs6311	promotor
15. FKBP5	FK506 binding protein 5	6q21	rs3800373 / rs992105 rs9296158 / rs737054 rs1360780 / rs1334894 rs9470080 / rs4713916	3 UTR / intrônico 7 intrônico / intrônico 5 intrônico 2 / intrônico 1 intrônico 1 / promotor

Outros genes que apresentam polimorfismos envolvidos na gênese da ansiedade são o GLO1, o GSR1, o NPY e o TMEM132D. Polimorfismos

localizados nestes genes serão abordados mais adiante no tópico “genes candidatos”.

Finalmente, outro enfoque tem sido observado na relação entre a ansiedade e a plasticidade neural. Segundo Hünnerkopf (2007), o envolvimento na plasticidade neural e a mediação dos efeitos da exposição repetida ao stress além do tratamento a longo prazo com antidepressivos na neurogênese hipocampal sustenta um papel crucial do fator neurotrófico derivado do cérebro (“brain-derived neurotropic factor” - BDNF) na fisiopatologia dos transtornos afetivos e de outros relacionados aos stress. Há evidências de que a variação de alelos no *locus* BDNF, em interação com outras variações genéticas, influencia os traços de personalidade ansiosa.

#### **4.1 Ansiedade: Genes candidatos**

Os principais critérios para que escolhêssemos os genes foram a frequência de determinados SNPs em diversas populações (causianos, asiáticos e africanos) e os estudos que adotaram um *n* amostral bastante robusto.

Para o gene codificador de GLO1, observamos a indicação de cinco potenciais polimorfismos não sinônimos. Ao avaliarmos a frequência de cada um destes dentro dos dados do projeto HapMap, observamos que apenas

um é confirmado (rs2736654 – atualmente denominado rs4746). Portanto, este foi o SNP avaliado neste gene. Este SNP é uma alteração de A454C, com conseqüente alteração da proteína Ala111Glu. De acordo com os dados do HapMap o alelo variante (C) tem uma freqüência de cerca de 47,5% em europeus, 3-11% em asiáticos e 26,7% em africanos, sendo portanto, em função desta alta freqüência, bastante adequado para o estudo de amostras brasileiras.

Já para o gene *GSR*, uma análise no banco de polimorfismos de DNA revela a existência de 11 nsSNPs. Dentre estes, temos diversos SNP não validados no HapMap (onde mais de uma centena de indivíduos foi avaliada) ou apenas SNPs de baixa freqüência (tais como o rs8190884, com o alelo A apresentando freqüência de 6% em 176 cromossomos avaliados). No entanto, conseguimos identificar SNPs de freqüência suficientemente alta para nossos propósitos, tal como o rs4628224, cujo alelo T tem uma freqüência global estimada em 24.1% (em 174 cromossomos avaliados). O SNP rs 1002149 possui uma relação regulatória com o metabolismo dos radicais livres, e esse, por sua vez, pode ter um papel importante na patogênese dos transtornos de ansiedade (Hovatta *et al.*, 2005) e, com isso, passa a ser o SNP candidato para nosso estudo.

O codificador do gene Neuropeptídeo Y (*NPY*) tem sua expressão induzida pelo stress (Broquia *et al.*, 1995). Nosso estudo estará voltado para o SNP rs16147 localizado na região promotora do gene *NPY*. Esse polimorfismo altera a expressão de *NPY* e foi observado em mais de 50% das variações de expressão *in vivo* (Zhou *et al.*, 2008).

Com relação ao gene TMEM132D, observamos que um recente estudo conduzido por Erhardt *et al* (2011) levantou novas evidências que sugerem a participação do SNP rs900256 na gênese do transtorno de pânico. Esse estudo foi replicado por Schumacher *et al.* (2011) em uma amostra de 1800 sujeitos. Esse importante SNP passou, portanto, a ser um candidato ao nosso estudo.

Abaixo seguem as descrições dos genes selecionados com os respectivos SNPs.

#### **4.1.1 Neuropeptídeo Y (localização citogenética: 7p15.3; coordenadas genômicas: 7:24,323,806 - 24,331,483)**

O NPY é um peptídeo abundante no sistema nervoso de mamíferos. Ele possui uma seqüência homóloga ao peptídeo YY e mais de 50% de identidade com a seqüência do polipeptídeo pancreático PNP. O NPY foi clonado em 1984 a partir do RNA<sub>m</sub> do feocromocitoma (MINTH *et al*, 1984). Terenghi *et al* (1987) determinaram a distribuição do RNA<sub>m</sub> do NPY nos neurônios do córtex cerebral através de biópsia cirúrgica em espécimes e em necropsias cerebrais através da técnica de hibridização *in situ*.

O papel do NPY na promoção da proliferação dos precursores das células neuronais pós-natais foi identificado em 2001 (HANSEL *et al*). O

NPY é sintetizado no epitélio olfatório pelas células de sustentação. A capacidade do NPY de induzir a proliferação do precursor neuronal é mediada pela proteinoquinase C, o que indica que o NPY pode regular o processo de proliferação do precursor neuronal em mamíferos adultos.

O NPY e os neurônios do núcleo infundibular no hipotálamo são parte de um circuito regulatório e do balanço energético. Escobar *et al* (2004), baseados em estudos que mostravam a diminuição desses neurônios com o avançar da idade em mulheres, postularam que a expressão genética do NPY poderia aumentar em idosas. Esses autores concluíram que a idade está associada ao aumento da expressão do gene NPY e que este se relaciona funcionalmente aos neurônios do núcleo infundibular do hipotálamo.

NPY é uma proteína com propriedades ansiolíticas, induzida pelo stress (Thorsell *et al.*, 1999), e abundantemente expressa em regiões do sistema límbico que são implicadas no reconhecimento e nas funções relativas à memória e estímulos da emoção (Broqua *et al.*, 1995).

Zhou *et al* (2008) avaliaram um grupo de polimorfismos de DNA na região do gene codificador do NPY em linhagens celulares, amostras cerebrais e DNA de pacientes com transtorno de ansiedade. Estes autores demonstraram que a ocorrência de um polimorfismo de base única (SNP) localizado na região promotora deste gene (rs16147), é capaz de alterar a expressão do NPY *in vitro* e parece explicar mais da metade das variações na expressão deste gene *in vivo*. Esses achados podem ajudar a explicar a variação individual em relação ao stress, um fator de risco para muitas

doenças, de modo compatível com a função de NPY como um peptídeo ansiolítico.

**4.1.2 - Glioxalase 1 (GLO1) (localização citogenética: 6p21.2; coordenadas genômicas: 6:38,643,700 - 38,670,951) e Glutathione Redutase 1 (GRS1) (localização chr8; coordenadas genômicas: 8:30,744,867 - 30,704,985)**

A GLO1 é uma proteína envolvida na detoxificação do metilglioxal, um sub-produto da glicólise. A GLO1 participa da catalização de vários passos da via metabólica (Ranganathan *et al.*, 1999).

Kim *et al.* (1993) isolaram a seqüência de DNA correspondente ao gene GLO1 na forma humana. O gene é uma proteína de 184 aminoácidos.

Essa proteína está presente no cólon, sobretudo nos casos de carcinoma, quadro em que as concentrações se encontram bastante aumentadas (Ranganathan *et al.*, 1993).

Em 1999, Ranganathan *et al.* Determinaram que o gene GLO1 continha cinco éxons. Esse número aumentou para seis, num estudo posterior conduzido por Gale e Grant (2004).

A enzima glutathione redutase - GRS1 - é um componente dos mecanismos de defesa celular contra o processo oxidativo (Kelner e

Montoya, 2000). A atividade da GSR em mamíferos está presente tanto no citosol quanto nas mitocôndrias. As formas mitocondrial e citosólica da GSR são indistinguíveis, o que sugere que ambas as enzimas são codificadas por um único gene.

Os primeiros estudos sobre a glutathiona redutase foram relacionados ao fenótipo da anemia hemolítica. Long (1967) conduziu um estudo onde se encontrou num afrodescendente americano um tipo variante de célula da série vermelha caracterizada por mobilidade eletroforética e atividade enzimática por unidade de hemoglobina maior que o normal. Outros três homozigotos foram identificados com as mesmas características que revelaram uma herança autossômica codominante. Em outro estudo com portadores de mosaico da trissomia do cromossomo 8 encontraram elevada atividade de glutathiona redutase com atividade normal de outras enzimas (de la Chapelle *et al.*, 1976).

Mais recentemente foram publicados trabalhos onde se apontou uma relação entre a GSR e os quadros de ansiedade. Um estudo conduzido por Hovatta *et al* (2005), demonstrou-se que *GLO1* e *GRS1* têm um importante papel na gênese da ansiedade. Verificou-se que o aumento da expressão desses genes resultou numa exacerbação do comportamento ansioso em camundongos e que, por outro lado, a inibição da expressão da *glo1* diminuiu tal comportamento. Ambos os genes estão envolvidos no metabolismo oxidativo do stress, relacionando-se com as vias do comportamento ansioso. Polimorfismos em *GLO1* e *GRS1* já foram descritos no genoma humano, porém nenhum destes já foi estudado em

relação a distúrbios de ansiedade. Polimorfismos de *GLO1* só foram estudados em 3 artigos, todos buscando associações com o autismo (Junaid *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2008; Rehnstrom *et al.*, 2008). O trabalho de 2004 apresentou evidências de que o um polimorfismo do *GLO1* se relacionava com o quadro de autismo, no entanto, os demais não confirmaram essa hipótese.

#### **4.1.3 – Proteína Transmembrana 132D - TMEM132D (localização citogenética: 12q12.33; coordenadas genômicas: 12:129,556,270 - 12,388,212)**

Essa proteína é também denominada por HBE 120, KTAA1944 e MOLT. Ela foi originalmente isolada a partir das células do endotélio dos capilares cerebrais e possui 1099 resíduos de aminoácidos. Essa proteína foi expressa em oligodendrócitos maduros *in vivo* e em culturas *in vitro*. Foi inicialmente designada pela sigla MOLT - (*mature OL transmembrane protein*).

Análises feitas a partir da técnica de RT-PCR evidenciaram que a MOLT era expressa em tecidos de outros órgãos como o pulmão, pâncreas e testículos (Nomoto *et al.*, 2003). A MOLT não é produzida em células jovens, porém, quando essas células começam a se diferenciar em células maduras, a MOLT começa a ser expressa. Conseqüentemente,

essa proteína, atualmente denominada de TMEM132D, pode ser utilizada como marcador de oligodendrócitos maduros.

Um recente estudo conduzido por Erhardt *et al* (2011) levantou novas evidências que sugerem a participação do SNP rs900256 na gênese do transtorno de pânico.

Nesse estudo, verificou-se que a presença desse polimorfismo relacionava-se aos quadros mais graves do transtorno de pânico. Essas evidências também foram consistentes nesse mesmo estudo com modelos animais. Esse estudo é corroborado por Schumacher *et al.* (2011) que observou o resultado de estudo de associação mais significativo no SNP rs900256 do gen TMEM132D. Nesse estudo foram recrutados 1800 sujeitos (900 casos e 900 controles). Além disso, o genótipo foi associado a alta expressão do RNA<sub>m</sub> no giro cingulado anterior. Estes estudos sustentam que o TMEM132D pode atuar como um marcador na superfície das células para diferenciação dos oligodendrócitos.

## **5 OBJETIVO**

### **5.1 Objetivo geral**

O presente estudo teve como objetivo validar um instrumento de medição da ansiedade na performance musical para a língua portuguesa e avaliar polimorfismos de DNA possivelmente associados à ansiedade em musicistas.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Traduzir, adaptar e validar a escala K-MPAI em 218 indivíduos com posterior disponibilização para a comunidade científica;
- Selecionar os indivíduos polares para os escores de ansiedade;
- Coletar amostras de sangue e DNA para genotipagem de indivíduos polares (genotipagem seletiva);
- Selecionar genes e polimorfismos candidatos, seguida de sua validação e análise nas amostras de DNA obtidas;
- Investigar a existência de uma associação entre os SNPs selecionados e o quadro de ansiedade de performance musical.

## 6. CASUISTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se divide em duas fases: A primeira, que trata da validação da Escala de Kenny para ansiedade na performance musical (K-MPAI) e a segunda, voltada para a avaliação de polimorfismos genéticos que podem estar associados à ansiedade de performance musical. Esse estudo de associação, buscando relações entre polimorfismos genéticos e quadro de ansiedade de performance musical ainda é inédito.

Com relação à primeira fase, houve contato com a Prof<sup>a</sup> Theodore Kenny na Sidney University, a qual autorizou o estudo (**vide ANEXO G, p. 77**), e procedemos a tradução para a língua portuguesa feita por tradutor bilíngüe bem como a *back-translation* da mesma forma. Houve uma logística favorável para a aplicação da escala nas instituições de ensino de música de São João del-Rey, as quais, desde abril/2009, estão cientes do estudo, além de fornecerem as cartas de anuência (**vide ANEXOS E e F, p. 75 e 76**).

Para a aplicação da versão em português da K-MPAI, foram propostos os seguintes critérios: diagnóstico, de recrutamento, de inclusão, de exclusão e de desligamento:

**Critério diagnóstico:** a princípio, foram recrutados todos os musicistas da cidade de São João del-Rei que têm algum vínculo com

a Universidade Federal de São João del Rei (alunos regularmente matriculados no curso de graduação em música ou musicistas que participam de projetos de extensão do curso de música) ou com o Conservatório Estadual Padre José Maria Xavier.

**Critério de recrutamento:** foram recrutados para o estudo todos os alunos do curso de música da Universidade Federal de São João del-Rei; os alunos do Conservatório Estadual Padre José Maria Xavier/São João del-Rei/MG; e os musicistas das corporações musicais da cidade de São João del-Rei que têm vínculo com algum projeto da UFSJ.

**Critério de inclusão:** musicistas adultos amadores/profissionais que se apresentem publicamente com frequência média de 04 vezes por mês.

**Critério de exclusão:** Indivíduos com diagnóstico ou tratamento de doenças psiquiátricas ou doença orgânica descompensada.

**Critério de desligamento:** Sujeitos recrutados que ao longo do estudo sejam diagnosticados como portadores de transtorno psiquiátrico ou que tenham quadro orgânico descompensado.

Com relação à Fase II - avaliação de polimorfismos e estudo de associação - a coleta do material para a extração do DNA foi feita em São João del-Rey pelo pesquisador executante.

Para este projeto, o Laboratório de Neurociências “Alzira Denise Hertzog Silva” (LIM-27) recebeu e processou cerca de 30 amostras por semana, e as coletas respeitaram este limite.

Assim sendo, num período de apenas dois meses todas as amostras foram processadas no LIM-27. Todas as 80 amostras de sangue foram usadas para a extração de DNA, utilizando o método de *salting-out* (Miller et al., 1988), e posteriormente quantificadas por leitura em espectrômetro nos comprimentos de onda de 260 e 280 nanômetros. Em seguida as genotipagens foram feitas utilizando um aparelho de PCR em tempo real, na modalidade de leitura *end-point*.

### **6.1 - Procedimentos para a tradução e validação da escala K-MPAI**

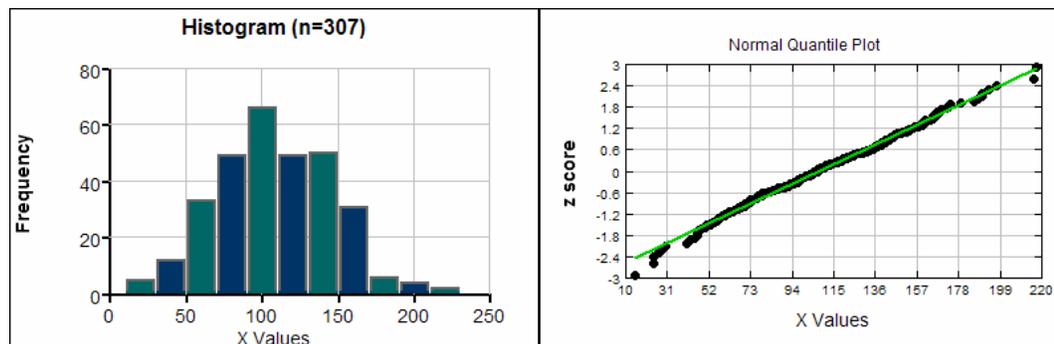
Há algumas etapas que são comuns na maioria dos estudos de validação de escalas:

- Elaboração da versão em português por tradutores independentes; Inicialmente, um grupo formado por 2 tradutores bilíngües traduzirá, com permissão do autor principal, a escala original para o português.

- Tradução reversa para a língua original por tradutores bilíngües; um tradutor especializado fará a versão dessa escala do português para o inglês (back-translation).
- Consenso para a escolha da melhor versão (geralmente considerando-se os seguintes critérios: compreensão, equivalência conceitual, de conteúdo, semântica e cultural);
- Comparação entre as traduções, selecionando-se a tradução mais fidedigna; Essa versão em inglês será, então, enviada para o primeiro autor da K-MPAI (Kenny, D.) para que ela a confronte com a escala original em inglês. As discrepâncias encontradas serão discutidas entre o autor e o grupo brasileiro com trocas de e-mails, a partir do que será obtida a tradução definitiva para o português;
- Validação da escala (aplicando-se critérios estatísticos para a análise da confiabilidade e validade);
- Validação concorrente entre a K-MPAI e a IDATE.

## **6.2 – Casuística e amostras de DNA**

A casuística neste estudo foi oriunda de 307 sujeitos adultos, músicos (alunos e professores do curso de música da UFSJ e do Conservatório de Música de São João del-Rey), como podemos observar no gráfico 1 abaixo:

**Gráfico 1 - Distribuição dos sujeitos da pesquisa\***

\*Eixo Y=freqüência, Eixo X= valores, N=307; média=107; desvio padrão=37.81; menor score=15; maior score=217

Todos os participantes receberam uma cópia do termo de consentimento informado livre e esclarecido (**TCLE - vide ANEXO C, p. 69**), previamente aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (reunião do dia 02/12/2009, protocolo de aprovação: 0913/09. **Vide ANEXO D, p.74**).

Do total de sujeitos aos quais foi aplicada a K-MPAI (307), foram feitas análises genéticas de polimorfismos de 80 indivíduos, respectivamente os 40 sujeitos que apresentaram os maiores e menores escores na escala de K-MPAI.

Esses grupos, localizados nas extremidades da distribuição, foram comparados entre si quanto à presença/freqüência de polimorfismos genéticos nos genes selecionados. O critério para a coleta de sangue foi que o escore obtido na K-MPAI (versão em português) estivesse a pelo menos

um desvio padrão da média (para mais ou para menos). O pesquisador executante ficou encarregado de viabilizar a coleta das 80 amostras em São João del-Rey e transportá-las até o LIM-27.

Assim, a distribuição dos grupos polares apresentou as seguintes faixas de scores na K-MPAI: a) escores menores: 15 a 73 e b) escores maiores: 142 a 217.

O DNA foi extraído a partir de uma amostra de 5ml de sangue periférico utilizando-se protocolos usuais, baseados em fenol/clorofórmio ou sal. Todas as 80 amostras foram codificadas de modo a manter a total privacidade dos indivíduos participantes.

Os indivíduos foram informados de que durante todo o tempo todas as informações pessoais, tal como nome e dados demográficos, foram e serão mantidas em absoluto sigilo. Além disto, os indivíduos tiveram toda a liberdade em solicitar que suas amostras e suas informações fossem descartadas e retiradas do estudo a qualquer momento.

### **6.3 - Procedimentos para a análise de polimorfismos**

Para cada gene selecionado, foram desenhados iniciadores flanqueando a região polimórfica permitindo a amplificação por PCR além de sondas específicas para cada um dos alelos existentes, conforme descrito

em trabalhos anteriores de nosso grupo (Ojopi et al., 2004; Fridman et al., 2004; Gregório et al., 2009).

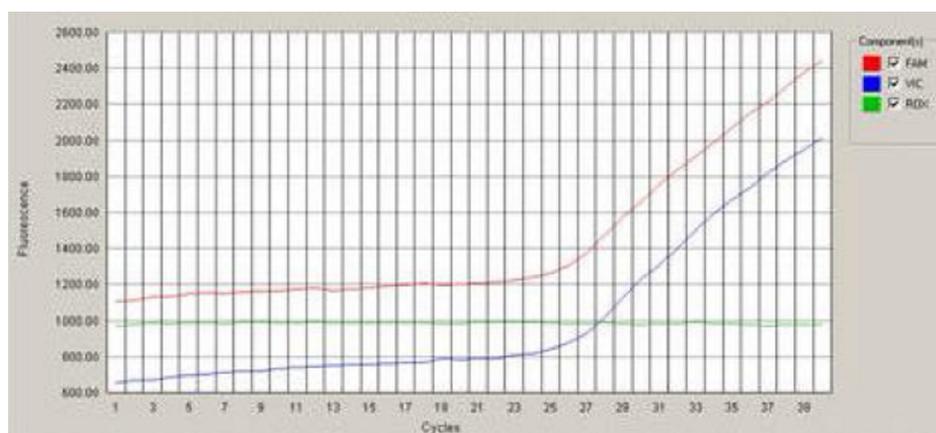
A tabela 1, a seguir, apresenta um maior detalhamento da região estudada para cada um dos genes.

**Tabela 2 - Dados gerais dos genes e polimorfismos estudados**

Nome do Gene	Símbolo do Gene	Cromossomo	SNP	Contexto da Seqüência
neuropeptide Y	NPY	7	rs16147	GCTTCCTACTCCGGCACCCAGTGGG  <b>C/T</b> JTGGTAGTCCTGTTGGCAGGAGACAA
glutathione reductase	GSR	8	rs1002149	GAAGAGAAATTTGCCCTTATTGAA  <b>G/T</b> JGGTTGTTGTCCAGGTTTGTCCAG
transmembrane protein 132D	TMEM132D	12	rs900256	CATAAACTACAGCTACTGTGAATCC  <b>C/T</b> JAGTGGTTTTCTGGGCTCAAATCTT
glyoxalase I	GLO1	6	rs4746	ATTGCCATTGTGGTAACTCTGGGTC  <b>G/T</b> JCATCATCTTCAGTGCCCAATTGCT

Para a determinação dos genótipos, amostras de DNA de cada um dos indivíduos selecionados conforme a performance na escala K-MPAI, foram amplificadas por PCR na presença de sondas específicas para cada um dos alelos em questão. Cada um dos genótipos apresenta um padrão na curva da amplificação de acordo com a incorporação de sondas alelo-específicas marcadas com os fluoróforos VIC ou FAM. A partir da detecção de um ou de ambos os fluoróforos, é possível plotar a distribuição dos genótipos da população estudada, como pode ser observado no exemplo a seguir.

**Gráfico 2** - Genotipagem: Curvas da amplificação dos alelos determinados pela ligação de sondas marcadas com os fluoróforos VIC ou FAM, de acordo com o número de ciclos de PCR (Exemplo de perfil de amplificação de um indivíduo heterozigoto para um determinado alelo).



A intensidade de sinal de cada sonda permitirá determinar o status polimórfico dos alelos presentes. Ressaltamos que a técnica de genotipagem selecionada apresenta altíssimos níveis de especificidade e sensibilidade (>99%) e tem sido utilizada rotineiramente nos trabalhos executados no LIM27.

O gene Neuropeptídeo Y - *NPY* - é um gene cuja expressão é induzida pelo stress (Broqua *et al.*, 1995). Nosso estudo incluiu o SNP rs16147 localizado na região promotora do gene *NPY*. Foi demonstrado anteriormente que este polimorfismo altera a expressão do gene *NPY* sendo responsável por mais de 50% das variações de expressão *in vivo*. Essa

expressão é clinicamente observada através da diminuição dos níveis de ansiedade (Zhou *et al.*, 2008).

No gene *GLO1* estudamos o polimorfismo denominado rs4746 cujo alelo variante apresenta uma frequência de cerca de 47.5% em Europeus, 3-11% em Asiáticos e 26.7% em Africanos (dados do *HapMap consortium*), sendo portanto, bastante adequado para o estudo de amostras Brasileiras, dentro do N amostral desta pesquisa.

Já para o gene *GSR*, uma análise no banco de polimorfismos de DNA (dbSNP) revela a existência de 11 possíveis SNPs. Dentre estes, a maioria não foi sequer validada no *HapMap* (onde mais de uma centena de indivíduos foi avaliada) e diversos outros aparecem como SNPs de baixa frequência (tais como o rs8190884, com o alelo A apresentando frequência de apenas 6% em 176 cromossomos avaliados). No entanto, conseguimos identificar SNPs de frequência suficientemente alta para nossos propósitos, tal como o rs4628224, cujo alelo T tem uma frequência global estimada em 24,1% (em 174 cromossomos avaliados). Diante desta maior frequência, torna-se exeqüível avaliar o status deste SNP em nossa casuística. Esse SNP é intrônico e se relaciona com o quadro de ansiedade generalizada (Hovatta *et al.*, 2005).

O SNP rs1002149 se localiza no gene *GSR* que codifica uma proteína que regula o metabolismo dos radicais livres, e esse, por sua vez, pode ter um papel importante na patogênese dos transtornos de ansiedade (*ibid*) e, com isso, foi um SNP candidato para nosso estudo.

Por fim, o SNP rs900256 foi identificado como um polimorfismo relacionado à expressão de quadros de ansiedade grave. Esse SNP localizado no gene codificador da proteína TMEM132D foi associado ao quadro de pânico em estudo recente envolvendo 1800 pacientes (Erhardt *et al.*, 2010). Além disso, o mesmo polimorfismo foi associado com o quadro de ansiedade grave em pacientes com transtorno de pânico.

No caso de estudos populacionais, envolvendo indivíduos não relacionados, a associação dos polimorfismos com transtornos de ansiedade foi avaliada através de análises estatísticas empregadas rotineiramente para estudos de associação molecular e doenças complexas, com auxílio do software SPSS 10.1. O teste empregado foi o Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e a significância estatística considerada caso fosse obtido um  $\alpha \leq 0,05$  para o parâmetro analisado.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Tradução e validação da escala de K-MPAI<sup>1</sup>

Foram excluídos do estudo 18 sujeitos que preencheram os critérios para tanto (Indivíduos com diagnóstico ou tratamento de doenças psiquiátricas ou doença orgânica descompensada).

A autorização para a tradução da K-MPAI foi obtida em 13 de março de 2009, conforme o **ANEXO G (página 77)**. Em cada item dos resultados, está explicitada a metodologia estatística empregada. Foi adotado o nível de significância de 5% (0,050), para a aplicação dos testes estatísticos, ou seja, quando o valor da significância calculada (p) for menor do que 5% (0,050), observamos uma diferença ou uma relação dita “estatisticamente significativa”; e quando o valor da significância calculada (p) for igual ou maior do que 5% (0,050), observamos uma diferença ou relação dita “estatisticamente não-significante”.

Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), em sua versão 19.0, para a obtenção dos resultados.

---

<sup>1</sup> Esta fase da pesquisa foi publicada na Revista de Psiquiatria Clínica e se encontra no APÊNDICE “A”, página 93.

### 7.1.1 Avaliação da Confiabilidade

Segundo Bertolazi (2007, p. 32),

Confiabilidade de uma medida se refere à consistência, à reprodutibilidade ou à precisão com que ela é capaz de discriminar um sujeito de outro. Avaliar a confiabilidade de um instrumento significa determinar se ele é reprodutível mesmo se usado por diferentes observadores em tempos diferentes.

As medidas de confiabilidade, em geral, provêm da aplicação de testes estatísticos, que, neste caso, são usados como medidores do nível de confiabilidade. Entre as formas de se avaliar a confiabilidade<sup>2</sup>, adotou-se nesse estudo a **confiabilidade teste-reteste**.

Essa é uma medida da correlação entre avaliações entre dois momentos para um mesmo sujeito, ou seja, é obtida quando o instrumento é aplicado à mesma pessoa em ocasiões isoladas. Caso esse intervalo da reaplicação seja pequeno - questão de minutos - ela verifica a reprodutibilidade do instrumento.

#### 7.1.1.1 Consistência Interna

---

<sup>2</sup> Consistência interna, confiabilidade interobservador e confiabilidade teste-reteste (Bertolazi, 2007).

Aplicação do *Teste da Estatística Alfa de Cronbach* (ou, como simplificado é mais conhecido, *Teste de Cronbach*), para a verificação do nível de confiabilidade em termos da chamada consistência interna dos valores observados.

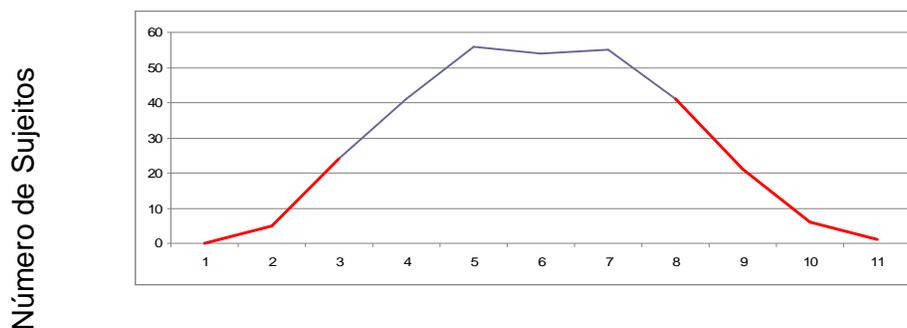
No caso da população estudada, no momento da avaliação da confiabilidade, 218 sujeitos (cada questionário era numerado) haviam preenchido a escala de ansiedade de K-MPAI - versão para língua portuguesa (vide Tabela 3 e Gráfico 2, abaixo).

**Tabela 3 -**

Distribuição da amostra dos sujeitos na validação da K-MPAI para a língua portuguesa.

Amostra (n)	Média dos escores	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50 (Mediana)	Percentil 75
218	108,60	35,32	23,00	204,00	80,00	107,00	136,00

**Gráfico 3** - Distribuição da população segundo a K-MPAI versão para língua portuguesa\*



Categorias de Escores Obtidos  
(cada categoria representa 20 pontos)

\***Observação:** A área em vermelho representa os grupos submetidos a coleta de sangue para pesquisa de polimorfismos genéticos.

O procedimento adotado de teste reteste foi feito de tal forma que houve um sorteio e os finais “3”, “7”, “9” e “0” deveriam preencher novamente o questionário 10 minutos após terem concluído o preenchimento do primeiro. Dessa forma, dos 218 sujeitos, 86 preencheram o questionário por duas vezes (**Vide tabela 4, abaixo**).

**Tabela 4** - Resultado da avaliação da confiabilidade para a versão portuguesa da K-MPAI.

Aspecto	N	Coefficiente Alfa de Cronbach	Significância (p)
Resultado da Avaliação	86	0,957	<b>&lt; 0,001</b>

O valor da *Estatística Alfa de Cronbach* é estatisticamente elevado (pois, o valor de significância calculada está abaixo de 5% = 0,050); então,

podemos inferir, *a priori*, que os dados apresentam consistência interna. Os valores da Estatística Alfa de Cronbach podem variar de 0,000 e 1,000, sendo que, segundo Perrin (1995), tal variação obedece à seguinte regra:

- Entre 0,000 e 0,600 (exclusive) - confiabilidade insatisfatória (em um caso como este, a amostra é insuficiente para comprovar a consistência dos valores observados, ou, o instrumento estudado não tem as características necessárias para medir o que foi proposto);
- Entre 0,600 (inclusive) a 0,700 (exclusive) - confiabilidade satisfatória (em um caso como este, a amostra já pode ser considerada como suficiente, para comprovar a consistência dos valores observados em cada aspecto avaliado);
- Entre 0,700 (inclusive) a 1,000 - confiabilidade elevada (aceita-se que a amostra é suficiente, para comprovar a efetiva consistência dos valores observados em cada aspecto avaliado).

Logo, com base no que foi calculado e exposto, permite-se considerar a amostra com grau de confiabilidade **elevado** (0,957), o que traduz este estudo como provindo de uma amostra não-tendenciada.

### 7.1.2 Avaliação da Validade

Avaliar a validade de um instrumento, segundo Bertolazi (2007), significa determinar se ele está medindo o que propõe a medir. E ainda

pontua: “Buscar a validade é um processo de determinar se é possível inferir algo sobre o indivíduo com base no escore que se obteve. Refere-se à conformidade com a verdade ou com o padrão-ouro”.

### 7.1.2.1 Reprodutibilidade

Avaliar a reprodutibilidade de um instrumento diz respeito à possibilidade de o mesmo ser aplicável em dois momentos diferentes. Aplicação do *Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon*, com o intuito de identificarmos se existe diferença entre ambos os momentos em que foram aplicadas as avaliações, detectando ou não comportamento semelhante no ‘teste’ e no ‘reteste’ (**vide Tabela 5 abaixo**):

**Tabela 5** - Comparação entre os dois momentos de aplicação nos sujeitos que repetiram o preenchimento do questionário - K-MPAI versão para a língua portuguesa.

Par de Variáveis	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50 (Mediana)	Percentil 75	Significância (p)
RES AVAL 1	86	109,20	35,47	24,00	197,00	79,00	106,50	139,00	0,378
RES AVAL 2	86	108,01	35,17	23,00	204,00	81,00	107,50	133,00	

O resultado indica que a diferença entre os dois momentos de observação é estatisticamente não-significante, o que permite afirmar, então, que há semelhança estatística entre ambos os momentos de observação.

Considerando os resultados observados, podemos concluir que o nível de reprodutibilidade é elevado. O nível de reprodutibilidade só pode ser 'aceitável' ou 'não-aceitável'; como a concordância entre ambos os momentos de observação é elevada (pois  $p = 0,378$ , que é maior do que  $0,050$ ), podemos considerar que a reprodutibilidade também é aceitável. O artigo referente à tradução, adaptação e validação da escala K-MPAI foi aceito para publicação na Revista de Psiquiatria Clínica e se encontra no APÊNDICE A<sup>3</sup> (página 87).

### 7.1.3 Validação concorrente

A aplicação do teste de Cronbach para a verificação do nível de confiabilidade da consistência interna em comparação com a escala IDATE resultou num coeficiente de  $0,642$  ( $p < 0,001$ ), indicando uma **confiabilidade satisfatória**.

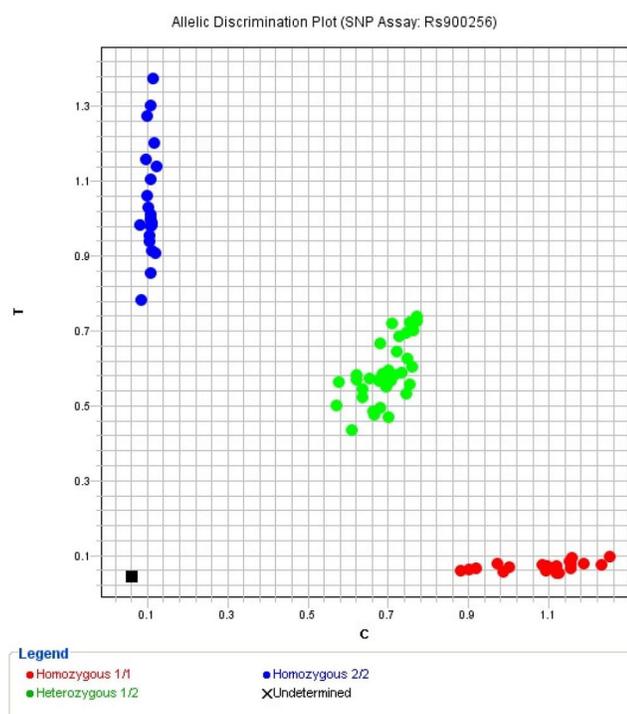
---

<sup>3</sup> Rocha SF, Dias-Neto E, Gattaz WF, Ansiedade na performance musical: tradução, adaptação e validação do Kenny Music Performance Anxiety Inventory (K-MPAI) para a língua portuguesa. Rev Psiq Clín. 2011; 38(6):217-21.

## 7.2 Análise de polimorfismos

O estudo investigou a relação de quatro SNP com os grupos polares da distribuição amostral na escala de ansiedade na performance musical, usando uma abordagem denominada genotipagem seletiva<sup>4</sup>.

**Gráfico 4** - Exemplo de determinação dos genótipos nas reações (gene TMEM132D)



A análise das freqüências genotípicas e alélicas utilizando-se o teste do *Qui-quadrado* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ao se comparar os grupos polares, muito embora em determinados genes houvessem freqüências que sugerissem uma tendência para tal comportamento (**tabelas de 6, 7, 8 e 9, abaixo**).

<sup>4</sup> Essa fase da pesquisa gerou um artigo que foi submetido na revista "Depression and Anxiety" que se encontra no APÊNDICE B.

Tabela 6 - Frequências de genótipos e alelos de GLO1:

GLO1	Genótipos			
	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	40	100	40	100
GG	9	22.50	5	12.50
GT	13	32.50	20	50
TT	18	45.00	15	37.50
Resultado	p = 0,235			
GG	9	22.50	5	12.50
não-GG	31	77.50	35	87.50
Resultado	p = 0,239			
TT	18	45.00	15	37.50
nao-TT	22	55.00	25	62.50
Resultado	p = 0,496			
GT	13	32.50	20	50
não-GT	27	67.50	20	50
Resultado	p = 0,112			
G	31	38.75	30	37.50
T	49	61.25	50	62.50
Resultado	p = 0,871			

Tabela 7 - Frequências de genótipos e alelos de GSR:

GSR	Genótipos			
	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	40	100	40	100
GG	27	67.50	31	77.50
GT	12	30.00	8	20.00
TT	1	2.50	1	2.50
Resultado	p = 0,584			
GG	27	67.50	31	77.50
não-GG	13	32.50	9	22.50
Resultado	p = 0,317			
TT	1	2.50	1	2.50
nao-TT	39	97.50	39	97.50
Resultado	p > 0,999			
GT	12	30.00	8	20.00
não-GT	28	70.00	32	81.00
Resultado	p = 0,302			
G	66	82.50	70	87.50
T	14	17.50	10	12.50
Resultado	p = 0,376			

**Tabela 8** - Frequências de genótipos e alelos de NPY:

NPY	Genótipos			
	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	40	100	40	100
CC	9	22.50	13	32.50
CT	18	45.00	13	32.50
TT	13	32.50	14	35.00
Resultado	p = 0,456			
CC	9	22.50	13	32.50
não-CC	31	77.50	27	67.50
Resultado	p = 0,317			
TT	13	32.50	14	35.00
nao-TT	27	67.50	26	65.00
Resultado	p = 0,813			
CT	18	45.00	13	32.50
não-CT	22	55.00	27	67.50
Resultado	p = 0,251			
C	36	45.00	39	48.75
T	44	55.00	41	51.25
Resultado	p = 0,635			

**Tabela 9** - Frequências e proporções dos genótipos e alelos do TMEM 132D:

TMEM - 132	Genótipos			
	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	40	100	40	100
CC	13	32.50	10	25.00
CT	19	47.50	17	42.50
TT	8	20.00	13	32.50
Resultado	p = 0,429			
CC	13	32.50	10	25.00
não-CC	27	67.50	30	75.00
Resultado	p = 0,459			
TT	8	20.00	13	32.50
nao-TT	32	80.00	27	67.50
Resultado	p = 0,204			
CT	19	47.50	17	42.50
não-CT	21	52.50	23	57.50
Resultado	p = 0,653			
C	45	56.25	37	46.25
T	35	43.75	43	53.75
Resultado	p = 0,206			

Essas tendências foram mais expressivas, apesar de ainda não atingirem significância estatística, quando a análise foi feita entre os gêneros separadamente. Esses achados sugerem que o aumento do  $n$  amostral poderá contribuir para a elucidação dessa questão.

Como pode ser observado a seguir nas tabelas de 10 a 17, as freqüências de genótipos para os grupos polares separados por gênero apresentaram valores que tenderam à significância estatística em alguns casos.

**Tabela 10** - Freqüências de genótipos e alelos de GLO1 para o grupo masculino

Genótipos GRUPO MASCULINO				
GLO1	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	14	100	31	100
GG	1	7.14	5	16.13
GT	5	35.71	15	48.39
TT	8	57.15	11	35.48
Resultado	p = 0,367			
GG	1	7.14	5	16.13
não-GG	13	92.86	26	83.87
Resultado	p = 0,412			
TT	8	57.15	11	35.48
nao-TT	6	42.85	20	64.52
Resultado	p = 0,173			
GT	5	35.71	15	48.39
não-GT	9	64.29	16	51.61
Resultado	p = 0,428			
G	7	25.00	25	40.32
T	21	75.00	37	59.68
Resultado	p = 0,160			

**Tabela 11** - Frequências de genótipos e alelos de GLO1 para o grupo feminino

Genótipos GRUPO FEMININO				
GLO1	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	26	100	9	100
GG	8	30.77	0	0
GT	8	30.77	5	55.55
TT	10	38.46	4	44.45
Resultado	p = 0,140			
GG	8	30.77	0	0
não-GG	18	69.23	9	100
Resultado	p = 0,058			
TT	10	38.46	4	44.45
nao-TT	16	61.54	5	55.55
Resultado	p = 0,752			
GT	8	30.77	5	55.55
não-GT	18	69.23	4	44.45
Resultado	p = 0,185			
G	24	46.15	5	27.78
T	28	53.85	13	72.22
Resultado	p = 0,173			

**Tabela 12** - Frequências de genótipos e alelos de GSR para o grupo masculino

Genótipos GRUPO MASCULINO				
GSR	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	14	100	31	100
GG	9	64.29	24	77.42
GT	4	28.57	7	22.58
TT	1	7.14	0	0
Resultado	p = 0,275			
GG	9	64.29	24	77.42
não-GG	5	35.71	7	22.58
Resultado	p = 0,356			
TT	1	7.14	0	0
nao-TT	13	92.86	31	100
Resultado	p = 0,132			
GT	4	28.57	7	22.58
não-GT	10	71.43	24	77.42
Resultado	p = 0,665			
G	22	78.57	55	88.70
T	6	21.43	7	11.30
Resultado	p = 0,205			

**Tabela 13** - Frequências de genótipos e alelos de GSR para o grupo feminino

Genótipos GRUPO FEMININO				
GSR	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	26	100	9	100
GG	18	69.23	7	77.78
GT	8	30.77	1	11.11
TT	0	0	1	11.11
Resultado	p = 0,138			
GG	18	69.23	7	77.78
não-GG	8	30.77	2	22.22
Resultado	p = 0,625			
TT	0	0	1	11.11
nao-TT	26	100	8	88.89
Resultado	p = 0,085			
GT	8	30.77	1	11.11
não-GT	18	69.23	8	88.89
Resultado	p = 0,245			
G	44	84.62	15	83.33
T	8	15.38	3	16.67
Resultado	p = 0,898			

**Tabela 14** - Frequências de genótipos e alelos de NPY para o grupo masculino

Genótipos GRUPO MASCULINO				
NPY	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	14	100	31	100
CC	4	28.58	10	32.26
CT	5	35.71	9	29.03
TT	5	35.71	12	38.71
Resultado	p = 0,903			
CC	4	28.58	10	32.26
não-CC	10	71.42	21	67.74
Resultado	p = 0,805			
TT	5	35.71	12	38.71
nao-TT	9	64.29	19	61.29
Resultado	p = 0,848			
CT	5	35.71	9	29.03
não-CT	9	64.29	22	70.97
Resultado	p = 0,654			
C	13	46.43	29	46.77
T	15	53.57	33	53.23
Resultado	p = 0,976			

**Tabela 15** - Frequências de genótipos e alelos de NPY para o grupo masculino

Genótipos GRUPO FEMININO				
NPY	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	26	100	9	100
GG	5	19.23	3	33.33
GT	13	50.00	4	44.45
TT	8	30.77	2	22.22
Resultado	p = 0,672			
GG	5	19.23	3	33.33
não-GG	21	80.77	6	66.67
Resultado	p = 0,385			
TT	8	30.77	2	22.22
nao-TT	18	69.23	7	77.78
Resultado	p = 0,625			
GT	13	50.00	4	44.45
não-GT	13	50.00	5	55.55
Resultado	p = 0,774			
G	23	44.23	10	55.56
T	29	55.77	8	44.44
Resultado	p = 0,407			

**Tabela 16** - Frequências e proporções dos genótipos e alelos do TMEM132D para o grupo masculino

Genótipos GRUPO MASCULINO				
TMEM - 132	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	14	100	31	100
CC	7	50.00	9	29.04
CT	5	35.71	11	35.48
TT	2	14.29	11	35.48
Resultado	p = 0,260			
CC	7	50.00	9	29.04
não-CC	7	50.00	22	70.96
Resultado	p = 0,174			
TT	5	35.71	11	35.48
nao-TT	12	85.71	20	64.52
Resultado	p = 0,670			
CT	5	35.71	11	35.48
não-CT	9	64.29	20	64.52
Resultado	p = 0,988			
C	19	67.86	29	46.78
T	9	32.14	33	53.22
Resultado	p = 0,063			

**Tabela 17** - Frequências de genótipos e alelos de TMEM132D para o grupo feminino

	Genótipos GRUPO FEMININO			
TMEM - 132	Maior ansiedade	%	Menor ansiedade	%
N	26	100	9	100
CC	6	23.08	2	22.22
CT	14	53.84	6	66.67
TT	6	23.08	1	11.11
Resultado	p = 0,714			
CC	6	23.08	2	22.22
não-CC	20	76.92	7	77.78
Resultado	p = 0,958			
TT	6	23.08	1	11.11
nao-TT	20	76.92	8	88.89
Resultado	p = 0,439			
CT	14	53.84	6	66.67
não-CT	12	46.16	3	33.33
Resultado	p = 0,503			
C	26	50.00	10	55.56
T	26	50.00	8	44.44
Resultado	p = 0,684			

## 8. DISCUSSÃO

A produção de instrumento até então inédito no âmbito da prática musical no Brasil permitirá a estruturação de pesquisas e acompanhamento de alunos com problemas psíquicos relacionados à performance musical. Nesse sentido, a validação da K-MPAI trará um impacto não só para as ações relacionadas à saúde dos musicistas, mas contribuirá para a sofisticação do arsenal didático-pedagógico voltado para a otimizações das estratégias para a performance musical.

Além disso, a escala poderá ser empregada em outros países de língua portuguesa, muita embora sejam recomendáveis ajustes culturais nos aspectos semânticos.

Os resultados da aplicação da K-MPAI nos 307 musicistas corroboraram com a literatura mundial que apontam o sexo feminino como aquele com maiores níveis de MPA.

Algumas lacunas ainda permanecem no sentido de delimitar se há diferenças entre a especificidades de cada instrumentista ou ainda, se o tempo de prática diária, a história musical do sujeito entre outros, poderiam influenciar de tal modo os níveis de MPA.

Com relação ao estudo de associação, a principal limitação parece ter sido no tamanho da amostra populacional. Alguns fatores podem ter contribuído para isso, como a possibilidade de os sujeitos serem submetidos a uma coleta de sangue.

Outros métodos baseados em outras fontes para a obtenção do DNA (tais como a coleta de saliva ou de células de descamação com *swab*) poderiam amenizar o absenteísmo na coleta. Caso a coleta pudesse ser realizada no mesmo local da aplicação da escala, haveria uma logística mais favorável do que convocar os sujeitos a comparecer ao laboratório. Os horários da coleta, por sua vez, poderiam também ser mais flexíveis de modo a cooperar com limitações dos sujeitos como horários de trabalho e/ou aulas.

Além disso, o tempo decorrido entre o preenchimento da escala e a convocação para a coleta, caso fosse menor, também poderia influenciar positivamente na atitude dos sujeitos em cooperar e aumentar o índice de participação.

Ainda que todas as instâncias que envolveram a ativa participação dos sujeitos (escola de música, conservatório e laboratório) estivessem num raio de apenas cinco quilômetros, caso fossem realizadas num mesmo local poderia haver uma maior participação.

O impacto no  $n$  amostral do conjunto desses fatores pode ter sido de cerca de 40%. Em termos numéricos, a amostra poderia subir de 80 para cerca de 150 sujeitos, caso todas as medidas otimizadoras tivessem sido adotadas a tempo. Esse aumento poderia gerar dados mais informativos e mais conclusivos.

Por outro lado, toda a logística de pessoal e recursos tecnológicos tanto no LIM-27-IPq/USP quanto no laboratório do CIPE do Hospital AC Camargo foi muito determinante no sucesso de todas as ações envolvidas

no processo de genotipagem, como pode ser verificado pelas taxas de sucesso absoluto (100%) nas extrações de DNA e nas reações de genotipagem.

Os genes candidatos para esse estudo foram selecionados a partir de análises da literatura onde identificamos artigos que, utilizando amostras humanas ou de modelos animais, evidenciaram genes envolvidos com ansiedade. Neste sentido, identificaram-se genes extremamente promissores descritos em trabalhos recentes, publicados em revistas de alto impacto.

Apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas nas frequências dos genótipos e alelos, alguns deles, como foi o caso, por exemplo, dos alelos do gene TMEM132D para o grupo masculino, que apresentou um  $p=0.06$  na comparação entre os grupos de maior e menor scores na K-MPAI ou dos genótipos GT e não-GT do gene GLO1, que apresentou um  $p=0.11$  na mesma comparação e ainda, nesse mesmo gene, quando comparadas as frequências genotípicas GG X não-GG no grupo feminino com  $p=0.058$  apresentaram uma diferença que merece a atenção de estudos futuros, ou mesmo a continuação desse estudo com um  $n$  amostral mais robusto.

As perspectivas ainda são muito vastas. Entender mais claramente o papel de outros genes candidatos como é o caso do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), do Receptor Glicocorticóide (GCCR), da Dopamina  $\beta$ hidroxilase (DBH), do Receptor canabinóide 1 (CNRI), dos

genes receptores e transportadores da dopamina bem como os da serotonina entre outros são frentes para outras pesquisas.

Soma-se a isso a gama de SNPs bastante promissores cujas freqüências de alelos é relativamente alta (acima de 40%) em várias etnias (caucasianos, chineses e africanos), como é o caso do Catecol-O-metiltransferase (COMT - rs4680), do GABA<sub>A</sub> com três SNPs (rs 279836, rs279826 e rs279858), do FKBP5 - rs3800373 e do HTR2 (5-HT<sub>2A</sub>) - rs6311.

Vários desses SNPs podem interagir entre si exercendo influência sobre o fenótipo dos afetados. Além disso é importante salientar a necessidade de esclarecimento sobre o impacto no fenótipo dos indivíduos que possuem mais de um SNP. Tanto as comorbidades como os fatores estressores podem, juntamente com essa conjunção de fatores, aumentar a ocorrência de expressão de determinados genes. Esses fatores, portanto, podem ser potencializados dependendo da rotina de vida dos sujeitos. Também não se pode esquecer da importância que exercem os traços - sobretudo os de personalidade - sobre a expressão de determinados fenótipos.

A população estudada é passível de inúmeras outras variabilidades ambientais que podem interferir no estado de ansiedade e esse, juntamente com determinadas vulnerabilidades genéticas, pode comprometer o nível de desempenho do sujeitos.

De uma forma mais abrangente, a detecção de polimorfismos genéticos associados à MPA poderá permitir uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares associados a este quadro que também ocorre em outras situações de exposição em inúmeras áreas de atuação. Além disso,

futuros estudos poderão permitir delinear exames prognósticos e diagnósticos mais precisos, levando a um melhor conhecimento da origem da MPA.

## 9. CONCLUSÕES

O estudo de validação permitiu considerar a amostra com graus de confiabilidade e reprodutibilidade elevados, o que traduz este estudo como provindo de uma amostra não tendenciada e replicável a outras populações. A validação concorrente entre a K-MPAI e a IDATE permite inferir que ambas as escalas são comparáveis na capacidade de medir os níveis de MPA e, portanto, os resultados obtidos podem ser usados em outras análises.

A análise das proporções de genótipos e de alelos dos quatro genes submetidos ao teste do *Qui-quadrado* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ao se comparar os grupos polares de ansiedade, determinados pela versão em Português da escala K-MPAI, muito embora em determinados genes houvesse freqüências que sugerissem uma tendência para tal comportamento. Essas tendências foram mais expressivas, apesar de não significativas, quando a análise foi feita entre os gêneros separadamente. Esses achados sugerem que o aumento do *n* amostral poderá contribuir para a elucidação dessa questão.

## 10. ANEXOS

### ANEXO A

©Kenny, D.T. (2009). Kenny Music Performance Anxiety Inventory (K-MPAI)

Below are some statements about how you feel generally and how you feel before or during a performance. Please circle one number to indicate how much you agree or disagree with each statement.

	<b>Strongly Disagree</b>						<b>Strongly Agree</b>
1. I generally feel in control of my life .....	6	5	4	3	2	1	0
2. I find it easy to trust others .....	6	5	4	3	2	1	0
3. Sometimes I feel depressed without knowing why.....	0	1	2	3	4	5	6
4. I often find it difficult to work up the energy to do things .....	0	1	2	3	4	5	6
5. Excessive worrying is a characteristic of my family.....	0	1	2	3	4	5	6
6. I often feel that life has not much to offer me .....	0	1	2	3	4	5	6
7. Even if I work hard in preparation for a performance, I am likely to make mistakes.....	0	1	2	3	4	5	6
8. I find it difficult to depend on others.....	0	1	2	3	4	5	6
9. My parents were mostly responsive to my needs .....	6	5	4	3	2	1	0
10. Prior to, or during a performance, I get feelings akin to panic.....	0	1	2	3	4	5	6
11. I never know before a concert whether I will perform well .....	0	1	2	3	4	5	6
12. Prior to, or during a performance, I experience dry mouth.....	0	1	2	3	4	5	6
13. I often feel that I am not worth much as a person .....	0	1	2	3	4	5	6
14. During a performance I find myself thinking about whether I'll even get through it.....	0	1	2	3	4	5	6
15. Thinking about the evaluation I may get interferes with my performance.....	0	1	2	3	4	5	6
16. Prior to, or during a performance, I feel sick or faint or have a churning in my stomach.....	0	1	2	3	4	5	6
17. Even in the most stressful performance situations, I am confident that I will perform well .....	6	5	4	3	2	1	0
18. I am often concerned about a negative reaction from the audience .....	0	1	2	3	4	5	6
19. Sometimes I feel anxious for no particular reason .....	0	1	2	3	4	5	6
20. From early in my music studies, I remember being anxious about performing.....	0	1	2	3	4	5	6
21. I worry that one bad performance may ruin my career .....	0	1	2	3	4	5	6
22. Prior to, or during a performance, I experience increased heart rate like pounding in my chest.....	0	1	2	3	4	5	6
23. My parents always listened to me .....	6	5	4	3	2	1	0

CONTINUA

		<b>Strongly disagree</b>					<b>Strongly Agree</b>								
24.	I give up worthwhile performance opportunities .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
25.	After the performance, I worry about whether I played well enough.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
26.	My worry and nervousness about my performance interferes with my focus and concentration.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
27.	As a child, I often felt sad .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
28.	I often prepare for a concert with a sense of dread and impending disaster .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
29.	One or both of my parents were overly anxious.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
30.	Prior to, or during a performance, I have increased muscle tension...	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
31.	I often feel that I have nothing to look forward to .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
32.	After the performance, I replay it in my mind over and over.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
33.	My parents encouraged me to try new things .....	6	5	4	3	2	1	0	6	5	4	3	2	1	0
34.	I worry so much before a performance, I cannot sleep .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
35.	When performing without music, my memory is reliable.....	6	5	4	3	2	1	0	6	5	4	3	2	1	0
36.	Prior to, or during a performance, I experience shaking or trembling or tremor.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
37.	I am confident playing from memory .....	6	5	4	3	2	1	0	6	5	4	3	2	1	0
38.	I am concerned about being scrutinized by others .....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
39.	I am concerned about my own judgement of how I will perform.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
40.	I remain committed to performing even though it causes me great anxiety.....	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6

©Kenny, D.T. (2009). Kenny Music Performance Anxiety Inventory (K-MPAI)

**ANEXO B**

VERSÃO EM PORTUGUÊS DA K-MPAI

NOME: \_\_\_\_\_

CONTATOS: CELULAR: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ TELEFONE (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

E-MAIL: \_\_\_\_\_

A seguir estão relacionadas questões que, em linhas gerais, expressam como você se sente durante, ou antes, de uma apresentação. Por favor, marque o número que indique o quanto você concorda ou discorda das afirmações.

	Discordo Plenamente				Concordo Plenamente			
1. Geralmente sinto que tenho minha vida sob controle	6	5	4	3	2	1	0	
2. Confio facilmente em outras pessoas.	6	5	4	3	2	1	0	
3. Às vezes me sinto deprimido sem saber por que.	0	1	2	3	4	5	6	
4. Acho difícil reunir forças para realizar tarefas.	0	1	2	3	4	5	6	
5. Preocupação excessiva é característica comum em minha família.	0	1	2	3	4	5	6	
6. Frequentemente sinto que a vida não tem muito a me oferecer.	0	1	2	3	4	5	6	
7. Quanto mais preparo uma peça para uma apresentação, mais cometo erros graves.	0	1	2	3	4	5	6	
8. Sinto dificuldades em depender de outras pessoas.	0	1	2	3	4	5	6	
9. Meus pais frequentemente eram compreensíveis e atenciosos diante minhas demandas	6	5	4	3	2	1	0	
10. Tenho sensações de pânico antes ou durante as apresentações	0	1	2	3	4	5	6	
11. Nunca posso prever se minha apresentação será um sucesso.	0	1	2	3	4	5	6	
12. Antes ou durante uma apresentação sinto garganta e boca secarem.	0	1	2	3	4	5	6	
13. Frequentemente sinto que não tenho tanto valor, enquanto indivíduo.	0	1	2	3	4	5	6	
14. Durante uma apresentação, começo a pensar se serei capaz de chegar até o fim da peça.	0	1	2	3	4	5	6	
15. Pensar sobre como eu possa ser avaliado, interfere em minha apresentação.	0	1	2	3	4	5	6	
16. Antes ou durante uma apresentação sinto um mal estar estomacal ou vertigens.	0	1	2	3	4	5	6	
17. Mesmo nas apresentações mais estressantes, tenho confiança de que me sairei bem.	6	5	4	3	2	1	0	
18. Frequentemente me preocupo com uma reação negativa da platéia.	0	1	2	3	4	5	6	
19. Às vezes me sinto ansioso sem motivo aparente.	0	1	2	3	4	5	6	
20. Desde o início de minha carreira musical, lembro-me de estar sempre nervoso em apresentações.	0	1	2	3	4	5	6	
21. Preocupe-me que uma má apresentação possa arruinar minha carreira.	0	1	2	3	4	5	6	
22. Antes ou durante uma apresentação sinto aumento da frequência cardíaca como um pulsar forte no peito.	0	1	2	3	4	5	6	
23. Quase sempre fui ouvido por meus pais.	6	5	4	3	2	1	0	
24. Eu desisto de boas oportunidades de apresentação em virtude da ansiedade.	0	1	2	3	4	5	6	
25. Após uma apresentação, eu sempre me pergunto se minha performance foi boa o suficiente.	0	1	2	3	4	5	6	
26. Minha preocupação e nervosismo sobre a interpretação interferem na minha concentração.	0	1	2	3	4	5	6	
27. Quando criança, frequentemente me sentia triste.	0	1	2	3	4	5	6	
28. Frequentemente me preparo para um concerto com um sentimento de desastre eminente, ou mau presságio.	0	1	2	3	4	5	6	
29. Um de meus pais ou ambos eram muito ansiosos	0	1	2	3	4	5	6	

30. Sinto aumento na tensão muscular antes ou durante uma apresentação.	0	1	2	3	4	5	6
31. Frequentemente sinto que o futuro não me trará alegrias.	0	1	2	3	4	5	6
32. Após terminar a apresentação, continuo repetindo-a em minha mente.	0	1	2	3	4	5	6
33. Meus pais me estimularam a tentar coisas novas.	6	5	4	3	2	1	0
34. Preocupo-me tanto antes de uma apresentação, que não consigo dormir.	0	1	2	3	4	5	6
35. Quando toco sem a partitura, considero minha memória confiável.	6	5	4	3	2	1	0
36. Antes ou durante uma apresentação sinto tremores no corpo.	0	1	2	3	4	5	6
37. Sinto-me confiante tocando de memória.	6	5	4	3	2	1	0
38. Preocupa-me ser "examinado" por outras pessoas.	0	1	2	3	4	5	6
39. Eu me preocupo com o meu próprio julgamento acerca de como será a minha performance.	0	1	2	3	4	5	6
40. Permaneço engajado com as apresentações, mesmo me causando grande ansiedade.	0	1	2	3	4	5	6

©Sérgio Rocha (2011) - Versão em Português da K-MPAI by Kenny, D. T. (2009).

**ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCARECIDO  
(TCLE)**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO.....CIDADE.....  
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO:.....CIDADE:.....  
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Ansiedade na Performance Musical: Estudo Molecular de Associação e Validação da Escala de "K-MPAT".

PESQUISADOR : **Wagner Farid Gattaz**

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular de Psiquiatria

Presidente do Conselho Diretor do Instituto de Psiquiatria do  
HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **25956 (CREMESP)**

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPq

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 anos

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1 - **Desenho do estudo e objetivo(s)**: essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa investigar alterações genéticas em indivíduos portadores de ansiedade na performance musical;

2 - **Procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros**: Se você decidir participar, deverá ser preenchida uma ficha de histórico e avaliação clínica e poderá ser feita uma coleta de 05ml (equivalente a 1 colher de sopa) de sangue por punção periférica da veia do antebraço. As amostras serão utilizadas para as determinações bioquímicas e genéticas. Todo o material será codificado de modo que a identidade dos participantes não seja revelada.

3 - **Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados** – será aplicada uma escala de ansiedade cujo preenchimento consta de se marcar com um “X” a resposta que mais se adequa à sua situação. Tal escala é composta de 40 perguntas referentes ao quadro de ansiedade na performance musical (Kenny Musical Performance Anxiety Inventory). Parte dos sujeitos entrevistados será submetida à coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço;

4 - **Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3**: Os desconfortos e riscos esperados são mínimos e são decorrentes apenas do processo da coleta de sangue. Você poderá apresentar dor, desconforto ou hematoma quando o sangue for retirado.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

5 – **Benefícios para o participante:** Não há benefício direto para o participante; trata-se de estudo experimental testando a existência de variantes genéticas e bioquímicas associadas à ANSIEDADE. É possível, mas não garantido, que os pacientes com algumas destas doenças possam beneficiar-se dos resultados deste estudo no futuro, bem como seus familiares. O nosso estudo visa um maior esclarecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pelo aparecimento das doenças. De posse destes conhecimentos, espera-se conseguir no futuro melhores estratégias para o tratamento e prevenção das referidas doenças.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Wagner Farid Gattaz** que pode ser encontrado no endereço **Rua Dr. Ovidio Pires de Campos 78505403-010 São Paulo - SP - Brazil;** Telefone(s) Tel(+5511) 3069 8010 - Fax (+5511) 3069 7535. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

09 – **Direito de confidencialidade:** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros sujeitos da pesquisa, não sendo divulgado a identificação de nenhum sujeito, ou seja, os dados genéticos resultantes de pesquisa associados a um indivíduo identificável não poderão ser divulgados nem ficar acessíveis a terceiros, notadamente a empregadores, empresas seguradoras e instituições de ensino, e também não devem ser fornecidos para cruzamento com outros dados armazenados para propósitos judiciais ou outros fins, exceto quando for obtido o consentimento do sujeito da pesquisa. Essa é uma proteção contra qualquer tipo de discriminação e/ou estigmatização, individual ou coletiva.

10 – **Aos sujeitos da pesquisa** dá-se a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

11 – Todo indivíduo poderá ter acesso a seus dados genéticos, assim como tem o direito de retirá-lo do banco onde se encontram armazenados a qualquer momento.

12 – Dados genéticos humanos coletados em pesquisa com determinada finalidade só poderão ser utilizados para outros fins se for obtido o consentimento prévio do indivíduo doador ou seu representante legal.

13 – Garantimos o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento da equipe envolvida nesse estudo.

14 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

15 - **Compromisso do pesquisador:** Todos os dados e o material coletado obtidos nessa pesquisa serão utilizados somente para essa pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Ansiedade na Performance Musical: Estudo Molecular de Associação e Validação da Escala de “K-MPAI”. Eu discuti com o Dr. *Wagner Farid Gattaz* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Autorizo ainda, o armazenamento de dados e materiais coletados no âmbito da pesquisa, conforme informações sobre os procedimentos da mesma no que se refere à Resolução sobre armazenamento de materiais biológicos.

-----  
Assinatura do sujeito da pesquisa                      Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito da pesquisa legal para a participação neste estudo.

-----  
Dr. Wagner Farid Gattaz

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Data

## ANEXO D - APROVAÇÃO NA CAPPESQ



### APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0913/09**, intitulado: "**ANSIEDADE NA PERFORMANCE MUSICAL: ESTUDO MOLECULAR DE ASSOCIAÇÃO E VALIDAÇÃO DA ESCALA DE "K-MPAI"**." apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Wagner Farid Gattaz**

Pesquisador (a) Executante: **Sérgio de Figueiredo Rocha**

CAPPesq, 03 de Dezembro de 2009

**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão de**  
**Ética para Análise de Projetos**  
**de Pesquisa**

## ANEXO E



## CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Antônio Carlos Guimarães, chefe do Departamento de Música - DMUSI - da Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ - venho, por meio desta, declarar que há cerca de 01 (um) ano tomei ciência da elaboração do projeto de pesquisa do professor Sérgio de Figueiredo Rocha, intitulado **ANSIEDADE NA PERFORMANCE MUSICAL: ESTUDO MOLECULAR DE ASSOCIAÇÃO E VALIDAÇÃO DA ESCALA DE "K-MPAI"**.

Desde sua aprovação no programa de Doutorado em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP tenho sido informado regularmente dos procedimentos para a realização desse projeto, com os quais concordo e apóio no sentido de estar em consonância com a política de qualificação dos docentes da UFSJ.

Assim sendo, coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos,

Atenciosamente,

  
 Prof. Antônio Carlos Guimarães  
 Chefe do Depto. de Música UFSJ

São João del-Rei, 10 de Março de 2009

[www.ufsj.edu.br](http://www.ufsj.edu.br)

Campus Santo Antônio  
Praça Frei Orlando, 170  
Centro - CEP 36307-352  
(32) 3379.2300

Campus Dom Bosco  
Praça Dom Helvécio, 74  
Fábricas - CEP 36301-170  
(32) 3379.2400

Campus Tancredo Neves  
BR 494, Km 2  
Bengo - CEP 36300-000  
(32) 3379.2556

Centro Cultural  
Praça Dr. Augusto das Chagas Viegas, 1  
Largo do Carmo - CEP 36300-088  
(32) 3379.2500

São João del-Rei / MG

**ANEXO F**

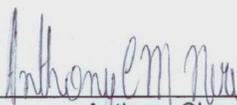
## CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, **Anthony Claret Moura Neri**, diretor do Conservatório Estadual de Música José Maria Xavier - São João del-Rey/MG - venho, por meio desta, declarar que tomei ciência da elaboração do projeto de pesquisa do professor Sérgio de Figueiredo Rocha (curso de música da UFSJ), intitulado **ANSIEDADE NA PERFORMANCE MUSICAL: ESTUDO MOLECULAR DE ASSOCIAÇÃO E VALIDAÇÃO DA ESCALA DE "K-MPAI"**.

Declaro ainda estar ciente dos procedimentos relativos à pesquisa e ratifico as condições favoráveis dessa instituição em participar do trabalho.

Assim sendo, coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos,

Atenciosamente,



Anthony Claret Moura Neri  
Diretor do Conservatório Estadual de Música Pde José M<sup>a</sup> Xavier

Anthony Claret Moura Neri  
Diretor - Maop. 972.548-6  
MG 03/07/2007

São João del-Rei, 31 de Março de 2009

## ANEXO G AUTORIZAÇÃO PARA VALIDAÇÃO DA K-MPAI PARA A LÍNGUA PORTUGUESA

**Data:** Fri, 13 Mar 2009 23:29:09 +1100 [13-03-09 09:29 09:29:09 BRT]  
**De:** Dianna Kenny <d.kenny@usyd.edu.au>  
**Para:** Wagner Farid Gattaz <gattaz@usp.br> sergiorocha@usp.br  
**Assunto:** RE: the translation and validation of the K-MPAI intoBrazil-Portuguese language  
**Parte(s):** Baixar todos anexos (em arquivo .zip)  
**Cabeçalhos:** Exibir Todos os Cabeçalhos

Dear Wagner

I am extremely intrigued by your proposal - I do not think this has been studied before with respect to music performance anxiety, so I will be very interested in your findings. Are you by any chance coming to the International Congress on Music Physiology and Musicians' Medicine in Freiburg March 26th?

Kind regards

Dianna

Dianna Kenny | Professor of Psychology and Music and Director, ACARMP, SCM  
 University of Sydney T 0425 358 275 | F 02 9351 9540 |  
[D.Kenny@usyd.edu.au](mailto:D.Kenny@usyd.edu.au) | <http://www2.fhs.usyd.edu.au/bach/staff/kenny/index.html>

**From:** Wagner Farid Gattaz [mailto:gattaz@usp.br]  
**Sent:** Fri 3/13/2009 11:14 PM  
**To:** Dianna Kenny; sergiorocha@usp.br  
**Subject:** Re: the translation and validation of the K-MPAI intoBrazil-Portuguese language  
 Many thanks Dianna. This is for us a fascinating task, to study music performance anxiety in relation to some molecular genetic parameters. We will be most pleased to keep you informed on the progresses of this study.  
 Best regards, also in name of Sergio.  
 Wagner

---

Wagner F. Gattaz, MD, PhD  
 Professor and Chairman  
 Institute of Psychiatry  
 Faculty of Medicine - University of São Paulo  
 Tel.: +5511 3069 8010 - Fax.: +5511 3069 7535  
 Rua Dr. Ovidio Pires de Campos 785  
 05453-010 São Paulo - SP - Brazil

---

----- Original Message -----

**From:** Dianna Kenny  
**To:** sergiorocha@usp.br  
**Cc:** gattaz@usp.br  
**Sent:** Friday, March 13, 2009 12:12 AM  
**Subject:** RE: the translation and validation of the K-MPAI intoBrazil-Portuguese language  
 Dear Sergio

**Thank you for your enquiry and request to use the KMPAI (Please note that the correct reference is Kenny, Davis & Oates, 2004 [not Osborne and Kenny (2005)- which is for the MPAI-A, the performance anxiety inventory for adolescent musicians].**

**I give you permission to translate my test into Brazil-Portuguese and attach the revised KMPAI to this email. I will be validating this instrument on 800-1,000 of our**

best orchestral musicians later this year, so at the moment, the scale is still at the stage of a research instrument and no absolute cut-off score has been identified.

I would be very interested to hear of the outcome of your study.

Kind regards

Dianna

Dianna Kenny | Professor of Psychology and Music and Director, ACARMP, SCM  
University of Sydney T 0425 358 275 | F 02 9351 9540 |  
[D.Kenny@usyd.edu.au](mailto:D.Kenny@usyd.edu.au) | <http://www2.fhs.usyd.edu.au/bach/staff/kenny/index.html>

**From:** sergiorocha@usp.br [mailto:sergiorocha@usp.br]

**Sent:** Thu 3/12/2009 11:31 PM

**To:** Dianna Kenny

**Cc:** gattaz@usp.br

**Subject:** the translation and validation of the K-MPAI into Brazil-Portuguese language

Dear Dr. Kenny,

First, if I may, I would like to introduce myself. I am a PhD student at the Institute of Psychiatry, University of São Paulo, Brazil. I am working under the orientation of Wagner Gattaz, MD, PhD, who is the Director of the Institute and of the Laboratory of Neuroscience. I graduated in both Medical Science and Music, and that's what led me to choose the topic of my dissertation. The main purpose of my dissertation (summary attached) is:

- 1) the translation and validation of the K-MPAI into Brazil-Portuguese language, and;
- 2) to investigate the relationships between the degree of performance anxiety to the polymorphism of genes related to Anxiety.

First of all, I would like to ask your permission to translate and validate your instrument to Portuguese. Second, I would like to ask you whether there is some cut-off point in your scale, which allows a categorical classification of individuals into anxious or non-anxious music performers.

With kind regards,

Yours sincerely,

Sérgio de Figueiredo Rocha  
Psychiatrist and Professor  
Music Department  
Federal University São João del Rei  
Brazil

## ANEXO H

### COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “Anxiety on music performance: Molecular study of association” NA REVISTA “DEPRESSION AND ANXIETY (FATOR DE IMPACTO 3.04)



Depression AND Anxiety The official journal of ADAA ANXIETY DISORDERS ASSOCIATION OF AMERICA

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#)

SCHOLARONE<sup>™</sup> Manuscripts

[Main Menu](#) → [Authoring Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as SÉRGIO ROCHA

#### Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Depression and Anxiety*.

Manuscript ID: DA-12-012  
Title: Anxiety on music performance: Molecular study of association  
ROCHA, SÉRGIO  
Authors: Dias-Neto, Emmanuel  
Gattaz, Wagner  
Date Submitted: 10-Jan-2012

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adrian, TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW, Crow TJ, Tatemoto K, Polak JM. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature*. 1983; 306:584-6.

Allen JM, Bloom SR. Neuropeptide Y: a putative neurotransmitter. *Neurochem. Int*. 1986; 8:1-8.

American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. DSM-IV-TR – *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Tradução de Cláudia Dornelles. 4a ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Araújo RB, Oliveira MS, Moraes JFD, Pedroso RS, Port F, Castro MGT. Validação da versão brasileira do Questionnaire of Smoking Urges-Brief. *Rev Psiq Clín*. 2007; 34(4):165-75.

Burato KRSSB, Crippa JAS, Loureiro SR. Validade e fidedignidade da escala de comportamento de segurança na ansiedade social. *Rev Psiq Clín.* 2009; 36(5):175-81.

Batista BHB, Nunes ML. Validação para língua portuguesa de duas escalas para avaliação de hábitos e qualidade de sono em crianças. *J Epi Clin Neurophysiology.* 2006; 12(3):143-8.

Berghändler T, Stieglitz, RD, Vriends, N. La phobie sociale: étiologie, diagnostic et traitement. *Forum Med Suisse.* 2007; 7:225-30.

Bertolazi AN. *Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh* [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio grande do Sul; 2008.

Broqua P, Wettstein JG, Rocher MN, Gauthier-Martin B, Junien JL. Behavioral effects of neuropeptide Y receptor agonists in the elevated plus-maze and fear-potentiated startle procedures. *Behav. Pharmacol.* 1995; 6:215-22.

Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep.* 2010; 12(4):313–26.

Costas J, Sanjuán J, Ramos-Ríos R, Paz E, Agra S, Ivorra JL, Páramo M, Brenlla J, Arrojo M. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2011; 45 (1):7-14.

de la Chapelle A, Vuopio P, Icen A Trisomy 8 in the bone marrow associated with high red cell glutathione reductase activity. *Blood.* 1976; 47:815-26.

Erhardt A, Czibere L, Roeske D, Lucae S, Unschuld PG, Ripke S, Specht M, Kohli MA, Kloiber S, Ising M, Heck A, Pfister H, Zimmermann P, Lieb R, Pütz B, Uhr M, Weber P, Deussing JM, Gonik M, Bunck M, Kebler MS, Frank E, Hohoff C, Domschke K, Krakowitzky P, Maier W, Bandelow B, Jacob C, Deckert J, Schreiber S, Strohmaier J, Nöthen M, Cichon S, Rietschel M, Bettecken T, Keck ME, Landgraf R, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry.* 2011; 16(6):647-63.

Escobar CM, Krajewski SJ, Sandoval-Guzman T, Voytko ML, Rance NE. Neuropeptide Y gene expression is increased in the hypothalamus of older women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89:2338-43.

Fridman C, Gregório SP, Ojopi ÉPB, Dias-Neto E. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín.* 2004; 31(1):19-25.

Fyer AJ. Heritability of social anxiety: a brief review. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54(suppl):10-2.

Gale CP, Grant PJ. The characterisation and functional analysis of the human glyoxalase-1 gene using methods of bioinformatics. *Gene.* 2004; 340:251-60.

Gregório SP, Sallet PC, Do Ka LE, Gattaz WF, Dias-Neto E. Polymorphisms in genes involved in neurodevelopment may be associated with altered brain morphology in schizophrenia: preliminary evidence. *Psych Res.* 2009; 165:1-9.

Gorenstein C, Andrade L. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev de Psiq Clín.* 1998; 25(5):285-90.

Goreinstein C, Andrade L. Validation of a portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29(4):453-7.

Hae-Ran N, Eun-Ho K, Jae-Hon L, Bum-Hee Y. The Genetic Basis of Panic Disorder. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 701-10.

Hansel DE, Eipper BA, Ronnett GV. Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor. *Nature.* 2001; 410: 940-3.

Heilig, M., Soderpalm, B., Engel, J. A., Widerlov, E. Centrally administered neuropeptide Y (NPY) produces anxiolytic-like effects in animal anxiety models. *Psychopharmacology.* 1989; 98:524-9.

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(10):1568-78.

Hettema JM, Prescott CA; Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Anxiety Disorders in Men and Women. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:182-9.

Hovatta I, Barlow C. Molecular genetics of anxiety in mice and men. *Ann Med*. 2008; 40(2):92-109.

Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, Ellison JA, Schadt EE, Verma IM, Lockhart DJ, Barlow C. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*. 2005; 438:662-6.

Hünnerkopf R, Strobel A, Gutknecht L, Lesch KP. Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(12):2552-60.

Junaid MA, Kowal D, Barua M, Pullarkat PS, Sklower Brooks S, Pullarkat RK. Proteomic studies identified a single nucleotide polymorphism in glyoxalase I as autism susceptibility factor. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 131A:11-7.

Kallio J, Pesonen U, Jaakkola U, Karvonen MK, Helenius H, Koulu M. Changes in diurnal sympathoadrenal balance and pituitary hormone secretion in subjects with Leu7Pro polymorphism in the prepro-neuropeptide Y. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88:3278-83.

Kelner MJ, Montoya MA. Structural Organization of the Human Glutathione Reductase Gene: determination of Correct cDNA Sequence and Identification of a Mitochondrial Leader Sequence. *Biochem Biophys Res. Commun.* 2000; 269:366-8.

Kenny DT. A Systematic Review of Treatments for Music Performance Anxiety. *Anxiety, Stress, and Coping.* 2005; 18:183-208.

Kendler KS. Twin studies of psychiatry illness: an update. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 158(11):1005-14.

Kenny DT. Music Performance Anxiety: origins, phenomenology, assessment and treatment. *Journal of Music Research*. 2006; 31:51-64.

Kenny DT. Music performance anxiety: is it the music, the performance or the anxiety? *Music Forum*. 2004; 10(5):1-16.

Kim NS, Umezawa Y, Ohmura S, Kato S. Human glyoxalase I: cDNA cloning, expression, and sequence similarity to glyoxalase I from *Pseudomonas putida*. *J. Biol. Chem*. 1993; 268:11217-21.

Kwok P-Y, GU Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Mol Med Today*. 1999; 5:538-43.

Long WK. Glutathione reductase in red blood cells: variant associated with gout. *Science*. 1967; 155:712-3.

McGue M, Osler M, Christensen K. Causal inference and observational research: the utility of twins. *Perspect Psychol Sci*. 2010; 11(5):546-56.

Mattos P, Segenreich D, Saboya E, Louzã M, Dias G, Romano M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para

avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiq Clín.* 2006; 33(4):188-94.

Melke J. Serotonin transporter gene polymorphisms and mental health. *Curr Opin Psychiatry.* 2003; 16(2):215-20.

Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of Life in Individuals with Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(5):669-82.

Merikangas KR, Pine D. Genetic and other vulnerability factors for anxiety and stress disorders. In: Davis KL (org.). *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress.* Philadelphia: American College of Neuropsychopharmacology. 2002; p. 867-82.

Miller SA, Dikes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3):1215.

Minth CD, Bloom SR, Polak JM, Dixon JE. Cloning, characterization, and DNA sequence of a human cDNA encoding neuropeptide tyrosine. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1984; 81: 4577-81.

Muzina DJ, El-Sayegh S. Recognizing and treating social anxiety disorder. *Cleve Clin J Med.* 2001; 68(7):649-57.

Nishioka SA, Perin EA, Sampaio AS, Cordeiro Q, Cappi C, Mastrosoza RS, Morais IA, Reis VNS, Rosário MC, Hounie AG. O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. *Rev Psiq Clín.* 2011;38(1):34-42.

Nomoto H, Yonezawa T, Itoh K, Ono K, Yamamoto K, Oohashi T, Shiraga F, Ohtsuki H, Ninomiya Y. Molecular cloning of a novel transmembrane protein MOLT expressed by mature oligodendrocytes. *J Biochem.* 2003; 134(2):231-8.

Ojopi, ÉPB, Bertoncini AB, Dias-Neto E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín.* 2004; 31(1):26-33.

Osborne MS, Kenny DT. Development and validation of a music performance anxiety inventory for gifted adolescent musicians. *J Anx Dis.* 2005; 19:725-51.

Perrin EB. SAC Instrument Review Process. *Med Out Trust Bulletin.* 1995; 3(4):1-4.

Rehnstrom K, Ylisaukko-oja T, Vanhala R, von Wendt L, Peltonen L, Hovatta I. No association between common variants in glyoxalase 1 and autism spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet.* 2008; 147B:124-7.

Ranganathan S, Walsh ES, Godwin AK, Tew K. D. Cloning and characterization of human colon glyoxalase-I. *J. Biol. Chem.* 1993; 268:5661-7.

Ranganathan S, Ciaccio PJ, Walsh ES, Tew KD. Genomic sequence of human glyoxalase-I: analysis of promoter activity and its regulation. *Gene.* 1999; 240:149-55.

Rosa GJ, de Leon N, Rosa AJ. Review of microarray experimental design strategies for genetical genomics studies. *Physiol Genomics*. 2006; 13;28(1):15-23.

Salvetti MG, Pimenta CAM. Validação da Chronic Pain Self-Efficacy Scale para a língua Portuguesa. *Rev Psiq Clín*. 2005; 32(4):202-10.

Schumacher J, Kristensen AS, Wendland JR, Nöthen MM, Mors O, McMahon FJ. The genetics of panic disorder. *J Med Genet*. 2011; 48:361-8.

Seiji K, Norio O. Recent advancement for molecular genetics of psychological and developmental disorders molecular genetics of anxiety disorders. *Adv Neu Sci*. 2006; 50(5):719-26.

Shansis F. Desenvolvimento da versão em português da escala administrada pelo clínico para avaliação de mania (EACA-M): "Escala de Mania de Altman". *Rev Psiq RS*. 2003; 25(3):412-24.

Stein MB., Lang AJ. Anxiety and stress disorders: course over the lifetime. In: Davis KL (org.). *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: American College of Neuropsychopharmacology; 2002. p. 861-6.

Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(11):2092-102.

Stein MB. Are you fearful of genetics? Read these papers and be anxious no more. *Depression and Anxiety*. 2009; 26:963-4.

Taborsky C. Musical Performance Anxiety: A Review of Literature. *Applications of Research in Music Education*. 2007; 26(15):15-25.

Tavares M. Validade Clínica. *Psico-USF*. 2003; 8(2):125-36.

Taillon-Miller P, Piernot EE, Kwok P-Y. Efficient approach to unique single-nucleotide polymorphism discovery. *Genome Res*. 1999; 9:499-505.

Terenghi G, Polak JM, Hamid Q, O'Brien E, Denny P, Legon S, Dixon J, Minth CD, Palay SL, Yasargil G, Chan-Palay V. Localization of neuropeptide Y mRNA in neurons of human cerebral cortex by means of in situ hybridization with a complementary RNA probe. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987; 84:7315-8.

Thompson WF, Bella SD, Keller PE. Music Performance. *Adv Cog Psychology*, 2006; 2(2-3):99-102.

Thorsell A, Carlsson K, Ekman R, Heiliq M. Behavioral and endocrine adaptation, and up-regulation of NPY expression in rat amygdale following repeated restraint stress. *Neuroreport*. 1999; 10:3003-7.

Toth M. 5-HT<sub>1A</sub> receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *Eur J Pharmacol*. 2003; 463(1-3):177-84.

Wu Y-Y, Chien W-H, Huang Y.-S, Gau SS-F, Chen C-H. Lack of evidence to support the glyoxalase 1 gene (GLO1) as a risk gene of autism in Han Chinese patients from Taiwan. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32:1740-4.

Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, Enoch M-A, Scott D, Sinha R, Virkkunen M, Mash DC, Lipsky RH, Hu X-Z, Hodgkinson CA, Xu K, and 10 others. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*. 2008; 452:997-1001.

# APÊNDICE A

## ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA DE PSIQUIATRIA CLÍNICA

Artigo original

### Ansiedade na performance musical: tradução, adaptação e validação do *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI) para a língua portuguesa

Music performance anxiety: translation, adaptation and validation of the *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI) to the Portuguese language

SÉRGIO DE FIGUEIREDO ROCHA<sup>1</sup>, EMMANUEL DIAS-NETO<sup>2</sup>, WAGNER FARID GATTAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Laboratório de Neurociências "Alcino Davino Hartung Silva" (LNA-27) – Departamento de Instituto de Psiquiatria da FMUSP, Laboratório de Sanidade Médica – Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Ensino do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP.

<sup>3</sup> Laboratório de Neurociências "Alcino Davino Hartung Silva" (LNA-27) – Departamento de Instituto de Psiquiatria da FMUSP, São Paulo, SP.

Recebido: 23/02/2011 – Aceito: 27/10/2011

#### Resumo

**Contexto:** A performance musical requer alto nível de habilidade em diversos parâmetros, como coordenação motora, atenção e memória, o que a torna particularmente suscetível aos estados de ansiedade. Pesquisas nessa área têm avançado com a introdução de instrumentos específicos para abordar a ansiedade na performance musical, como é o caso da *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI). **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo traduzir, adaptar e validar a K-MPAI para a língua portuguesa. **Métodos:** Após autorização da autora, a escala K-MPAI foi traduzida e validada. A escala em língua portuguesa foi aplicada a 218 músicos de ambos os sexos, amadores e profissionais. Para a validação concorrente, foi utilizado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), versão validada na língua portuguesa da *State Trait Anxiety Inventory* (STAI). **Resultados:** A análise da consistência interna apresentou alfa de Cronbach = 0,957 com  $p < 0,001$ , reprodutibilidade com  $p = 0,378$  e validação concorrente com a IDATE com alfa de Cronbach = 0,642 e  $p < 0,001$ . **Conclusão:** O estudo permite considerar a amostra com graus de confiabilidade e reprodutibilidade elevados, o que traduz este estudo como provindo de uma amostra não tendenciosa e replicável a outras populações. A validação concorrente entre a K-MPAI e a IDATE permite inferir que ambas as escalas são comparáveis na capacidade de medir os níveis de ansiedade em musicistas.

Rocha SF, et al. / Rev Psiquiatria. 2011;38(6):0-0

**Palavras-chave:** K-MPAI, tradução, estudos de validação, ansiedade de performance, performance musical.

#### Abstract

**Background:** Musical performance demands high-level coordination, concentration, motor, and memory skills, making it particularly susceptible to anxiety states. Researches in this field have advanced significantly with the development of specific instruments to evaluate music performance anxiety, such as the *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI). **Objectives:** The present study has the objective of translating, adapting and validating the K-MPAI to the Portuguese language. **Methods:** After the written consent given by the author of the original K-MPAI scale, the K-MPAI scale was translated and validated for Portuguese idiom. The Portuguese version of K-MPAI was then applied to 218 amateur and professional musicians of both genders. For the concurrent validation, the validated Portuguese version of the *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) was used. **Results:** Analysis of the internal consistency demonstrated a Cronbach's alpha = 0.957, with  $p < 0.001$ , replicated with  $p = 0.378$  and the concurrent validation with the *State Trait Anxiety Inventory*, demonstrated a Cronbach's alpha = 0.642 and  $p < 0.001$ . **Discussion:** The study allows evaluating data samples with high levels of reliability and replicability, which translates this study based on an unbiased sample and replicable to other populations. The concurrent validation between K-MPAI and IDATE, allows inferring that the scales are comparable in their capability of measuring anxiety levels in musicians.

Rocha SF, et al. / Rev Psiquiatria. 2011;38(6):0-0

**Keywords:** K-MPAI, translation, validation studies, performance anxiety, music performance.

#### Introdução

A performance musical requer alto nível de habilidade em diversos parâmetros, como coordenação motora, atenção e memória, o que a torna uma atividade particularmente suscetível aos estados de ansiedade<sup>1</sup>. Pesquisas nessa área têm avançado com a introdução de instrumentos específicos para abordar a ansiedade na performance musical, como é o caso da *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI)<sup>2</sup>.

O desenvolvimento de escalas de avaliação da ansiedade tem sido de grande valia no acompanhamento e tratamento desse quadro. Nesse aspecto, observa-se que a produção científica brasileira referente à adaptação de instrumentos utilizados internacionalmente para avaliação de ansiedade é crescente<sup>3</sup>. Isso também se dá na população afetada na área da performance musical. No entanto, até os dias

atuais não existia um instrumento na língua portuguesa, adaptado à realidade brasileira e adequado a tal função. Daí a necessidade imperiosa de estimular iniciativas nessa direção, levando à tradução e à adaptação da escala K-MPAI original.

No Brasil, há uma grande população inserida no meio musical. Apenas no âmbito da música erudita, são 13 conservatórios com cerca de mil alunos cada um. Há cerca de 15 cursos superiores de música, perfazendo um contingente de mais de 5 mil alunos e aproximadamente 10 orquestras com um número total aproximado de 600 musicistas profissionais. Assim, há um universo certamente superior a 20 mil pessoas diretamente envolvidas na atividade de performance musical, das quais, pode-se afirmar com base em dados epidemiológicos, pelo menos 3 mil apresentam potencialmente quadro de ansiedade, mais especificamente fobia social. Isso torna a questão relevante, até porque

Endereço para correspondência: Sérgio de Figueiredo Rocha, Av. Vicentina do Rio Preto, s/nº, Et. 494 km 2, Campus Tancredi Neves (Clara), Departamento de Música/Universidade Federal do São João del-Rei – DMUS/UFESJ, Colônia do Bongi – 36301-360 – São João del-Rei, MG. E-mail: sergio.rocha@ufesj.edu.br; sergirocha@usp.br

rotineiramente não há serviços especializados na saúde mental de musicistas, salvo algumas iniciativas isoladas. Desse modo, esta é uma frente de atuação bastante promissora em psiquiatria.

A experiência da ansiedade de *performance* não surpreende a maioria das pessoas que já se expuseram a outros. De várias formas, a vida por si só é uma longa *performance*. Musicistas experientes empregam um número expressivo de estratégias que geralmente levam décadas para se consolidarem. Se de um lado há uma série de informações detalhadas sobre alguns parâmetros musicais como ritmo e altura, por outro ainda é muito escasso o número de informações sobre as nuances expressivas necessárias à prática musical, incluídas as alterações no andamento, na intensidade e na articulação. O sucesso na *performance* musical requer um excepcional controle motor fino, além do já mencionado controle da estrutura musical e da tradição da *performance*. Com toda essa complexidade envolvida na atividade musical, acrescida da pressão diante da plateia, não é de se surpreender que o quadro de ansiedade seja relativamente comum entre os musicistas. De fato, a ansiedade de *performance* musical (MPA – *musical performance anxiety*) é um sério problema que tem impedido muitos musicistas de alto nível de prosseguirem com suas carreiras. Nenhuma categoria de *performance* está isenta da experiência de MPA. Seja criança, adolescente ou adulto, solista ou em conjunto, em grupo, instrumentista ou cantor, todos os tipos e idades sofrem com a MPA. Encontrou-se uma prevalência de 24% da MPA num estudo pesquisando 48 orquestras<sup>4</sup> (n = 2.212).

Para alguns, o palco é um lugar ameaçador e apavorante, e estar lá gera emoções, pensamentos e comportamentos muito desconfortáveis. Sustenta-se que a ansiedade de *performance* geralmente começa nas fases iniciais do desenvolvimento musical, e muitas características do quadro permanecem até a fase adulta. Alguns autores apontam que o medo do insucesso frequentemente torna-se uma fonte de distração, o que, por sua vez, leva a uma pior *performance*, reforçando ainda mais a associação entre *performance* e ansiedade.

A ansiedade de *performance* é um grupo de transtornos que afeta indivíduos de várias áreas, como locutores, esportistas e artistas. Em geral, os principais medos estão relacionados à exposição, como parecer ridículo, dizer tolices, ser observado por outras pessoas, interagir com estranhos ou pessoas do sexo oposto e ser o centro das atenções<sup>5</sup>. Mulheres são duas ou três vezes mais afetadas do que os homens, e essa relação parece ser a mesma na *performance* musical<sup>6</sup>.

Crianças muito novas raramente vivenciam a ansiedade de *performance* que atinge os adultos. Pelo contrário, em geral as crianças adoram plateias e *performances*, gostam de ser o centro das atenções e nem se dão conta de alguma possível falha em sua *performance*. A questão é saber como a ansiedade de *performance* musical se desenvolve, como se dá a transição de "Mãe, vem me ver. Eu não estou ótimo?!" para "Por favor, não me peça para tocar... eu sei que vou me atrapalhar...". Essa transição é devida a uma combinação de fatores, sendo o mais importante, de acordo com Kenny<sup>4</sup>, o nosso temperamento inato; o aumento da capacidade cognitiva e a crítica que se desenvolvem na infância e adolescência; o tipo de experiências familiares e interpessoais que temos; nossa percepção e interpretação do mundo à nossa volta; a habilidade técnica e a maestria; e o medo de perder a reputação de *performance* que podem ter resultados positivos ou negativos.

O modelo de Barlow<sup>7</sup> para a ansiedade é útil no entendimento da ansiedade em geral e na MPA em particular. Nesse modelo, é proposta uma integração em três instâncias – vulnerabilidades – que podem contribuir para o desenvolvimento da ansiedade ou transtorno de comportamento. São elas:

- Vulnerabilidade biológica generalizada (herdada).
- Vulnerabilidade psicológica generalizada, baseada em experiências prematuras do desenvolvimento do senso de controle sobre eventos marcantes.
- Vulnerabilidade psicológica mais específica, em que a ansiedade passa a se correlacionar com certos estímulos por meio de um processo de aprendizado de condicionamento de respostas ou crenças.

Esse modelo sustenta que a predisposição genética e as experiências traumáticas da infância podem ser as principais fontes para produzir um quadro de ansiedade generalizada ou transtorno afetivo. Entretanto, a terceira instância das vulnerabilidades (vulnerabilidade psicológica mais específica) parece ser a mais importante para produzir um transtorno de ansiedade focal ou específica, tais como a fobia específica. De maneira semelhante, a avaliação social pode ser acompanhada do aumento das sensações somáticas que se associam à percepção de aumento de ameaça ou perigo. Existe um instrumento muito apropriado como preditor para a MPA e para o seguimento de musicistas em tratamento, que é a *Kenny Music Performance Anxiety Inventory* (K-MPAI).

Segundo Osborne e Kenny<sup>4</sup>, uma revisão nas bases de dados de língua inglesa – PsychInfo e MUSE – identificou 20 publicações sobre inventários da MPA. Todas essas escalas foram desenvolvidas para projetos de pesquisas específicos com amostragens de alunos universitários e adultos. A maioria das medições da MPA era feita num amplo espectro de instrumentos e situações de *performance*, embora algumas tenham sido criadas especificamente para alguns instrumentos como piano (*Piano Performance Anxiety Scale*) e cordas (*Stage Fright Rating Scale*). Em geral, as escalas enfocam os traços de ansiedade, perguntando aos entrevistados sobre os níveis de MPA baseados numa avaliação retrospectiva para a *performance* musical por meio de vários contextos. Várias escalas são adaptações feitas de escalas voltadas para outro público, tais como locutores.

A mais recente escala, a K-MPAI, foi construída com base na teoria de Barlow sobre os transtornos de ansiedade – componentes biológica, psicológica e ambiental. Além disso, a escala foi desenvolvida numa forma de compreender melhor a ansiedade na *performance* musical (MPA) e outros transtornos de ansiedade.

Os componentes da teoria de Barlow presentes na K-MPAI incluem fatores sobre a caracterização da ansiedade (incontrolabilidade, imprevisibilidade, afetos negativos, pistas situacionais); mudanças no nível de atenção (tarefas ou autoavaliação, medos ou avaliação negativa); alterações psicológicas e da memória. Para o preenchimento dela, são dadas sete opções de resposta para cada pergunta. Essas respostas variam de -3, que se refere a uma posição de "discordar totalmente", a +3, que traduz uma posição de "concordar plenamente". Para preparar a escala aqui apresentada, foi utilizada a versão mais atualizada, que nos foi enviada pela própria autora, validada a partir de um estudo conduzido com cerca de mil músicos australianos, fruto de um trabalho recentemente concluído e atualmente em fase de publicação. Essa nova escala é uma nova versão da escala anterior (de dezembro de 2008, com 26 perguntas/proposições), atualmente composta por 40 itens de avaliação e um escore máximo de 240. Em ambas as escalas, um alto escore indica alto nível de ansiedade.

A K-MPAI mostrou uma correlação positiva com outras escalas validadas para a *performance* musical como a *State Trait Anxiety Inventory* (STAI) de Spielberg. Além disso, a K-MPAI também demonstrou excelente consistência interna, com um alfa de Cronbach = 0,94. O presente estudo tem como objetivo traduzir, adaptar e validar a K-MPAI para a língua portuguesa. Para a validação concorrente, utilizou-se a versão validada para a língua portuguesa da *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), chamada de Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)<sup>8</sup>, já que este mesmo instrumento foi utilizado na sua versão inglesa durante o processo de validação da K-MPAI original.

## Métodos

Um trabalho de tradução da escala, *From Diary to Bedside* de Kenny, da Sidney University, na Austrália, procedeu-se à tradução para a língua portuguesa feita por tradutor bilingue, bem como a *back-translation* da mesma forma. A escala foi aplicada nas instituições de ensino de música de São João del-Rei. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo 0913/09).

**Amostra**

**Critério de inclusão:** músicos locais em atividade profissional que se apresentem publicamente com frequência média de quatro vezes por mês. Para a aplicação da versão em português da K-MPAI, foram recrutados todos os músicos da cidade de São João del-Rei, Minas Gerais, que têm algum vínculo com a Universidade Federal de São João del-Rei ou com o Conservatório Estadual Padre José Maria Xavier, na mesma cidade.

**Critério de exclusão:** indivíduos com diagnóstico ou tratamento de doenças psiquiátricas ou doença orgânica descompensada.

**Tradução, adaptação e validação da escala K-MPAI**

As etapas empregadas neste estudo, comuns à maioria dos estudos de validação de escalas, foram:

- Foi feita uma versão para o português da escala original.
- Tradução reversa para a língua original por outro tradutor bilingue.
- Um terceiro tradutor especializado retraduziu para o português, produzida no item anterior.
- Consenso para a escolha da melhor versão (geralmente considerando-se os seguintes critérios: compreensão, equivalência conceitual, de conteúdo, semântica e cultural).
- Comparação entre as traduções, selecionando-se a tradução mais fidedigna. Essa versão em inglês foi enviada por e-mail para a primeira autora da K-MPAI original (Profª Dianna T. Kenny), que confrontou essa versão com a escala original em inglês. As discrepâncias encontradas foram discutidas entre essa autora e o grupo brasileiro, e a partir disso foi obtida a tradução definitiva para o português.
- Validação da escala (aplicando-se critérios estatísticos para a análise de confiabilidade e validade).
- Validação concorrente entre a K-MPAI e a IDATE.

**Análise estatística**

- A **confiabilidade** foi acessada por meio do teste-reteste, que permite medir a consistência interna por meio do teste alfa de Cronbach.
- Avaliação da **validade:** aplicação do teste dos postos sinalizados de Wilcoxon como forma de testar a reprodutibilidade.
- A **validação concorrente** foi feita com a escala IDATE.

Foi adotado o nível de significância de 5%. Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), em sua versão 19.0, para a obtenção dos resultados.

**Resultados**

A distribuição na população estudada tendeu a ter um padrão da curva normal (vide Tabela 1 e Figura 1).

**Tabela 1.** Distribuição da amostra dos sujeitos segundo a K-MPAI versão para língua portuguesa

Quantidade	Média	Desvio padrão	Variância	Módulo	Parâmetro Z	Parâmetro T (normal)	Parâmetro F
218	108,60	35,32	23,00	204,00	80,00	107,00	136,00

Cada categoria do gráfico está obedecendo a um intervalo de 20 pontos na escala, de modo que o escore máximo obtido (210) ficasse na categoria 11 (até 220 pontos).

**Avaliação da confiabilidade**

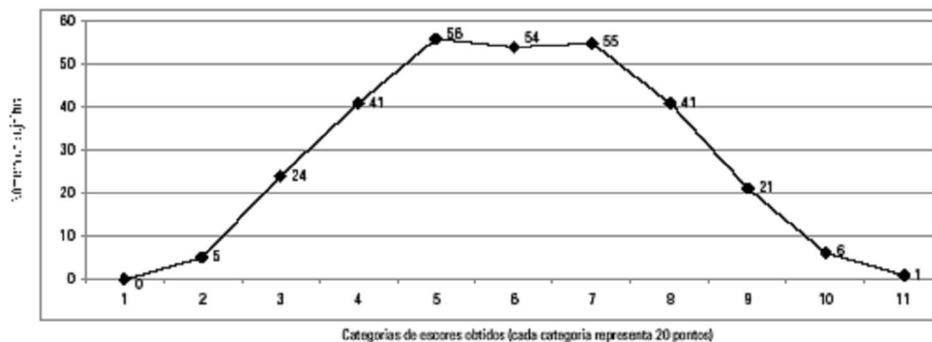
A confiabilidade acessada por meio do teste-reteste de Cronbach foi com  $p < 0,001$ , pelo teste-reteste na análise de consistência interna.

**Avaliação da validade**

A validade, medida mediante o nível de reprodutibilidade, foi aceitável, uma vez que a concordância entre ambos os momentos de observação foi elevada ( $p = 0,378 > 0,050$ ) (Tabela 2).

**Validação concorrente**

A aplicação do teste de Cronbach, para a verificação da confiabilidade da consistência interna em comparação com a escala IDATE, resultou num coeficiente de 0,642 ( $p < 0,001$ ).



**Figura 1.** Distribuição da população segundo a K-MPAI versão para língua portuguesa.

**Tabela 2.** Comparação entre os dois momentos de aplicação nos sujeitos que repetiram o preenchimento do questionário K-MPAI versão para a língua portuguesa

Par de variáveis	N	Média	Desvio-padrão	F. min.	Máx. sup.	F. max. inf.	F. max. sup.	F. max. inf.	Sig. estatística
RES AVAL 1	86	108,20	35,47	24,00	197,00	79,00	106,50	139,00	0,378
RES AVAL 2	86	108,01	35,17	23,00	204,00	81,00	107,50	133,00	

### Discussão

Os valores da estatística alfa de Cronbach podem variar de 0,000 e 1,000<sup>18</sup>. Na análise da consistência interna da versão para a língua portuguesa da K-MPAI apresentou uma consistência interna elevada, com um valor alfa de Cronbach de 0,957 ( $P < 0,001$ ), o que indica que este estudo foi provindo de uma amostra não tendenciada, permitindo inferir que, *a priori*, os dados apresentam consistência interna.

No que diz respeito à avaliação da validade da versão para a língua portuguesa da K-MPAI, o resultado indica que a diferença entre os dois momentos de observação não foi estatisticamente significativa ( $F = 0,78$ ), o que permite afirmar que há uma boa consistência entre ambos os momentos de observação.

Com relação à validação concorrente entre as escalas K-MPAI e a IDATE, observou-se que os resultados se mostraram entre 0,600 (inclusive) a 0,700 (exclusive), indicando **confiabilidade satisfatória**.

Assim sendo, com relação à validação da versão para a língua portuguesa da K-MPAI, pode-se concluir que tanto "consistência" como "reprodutibilidade" apresentaram resultados "satisfatórios

ou melhores", portanto os resultados obtidos podem ser usados em outras análises.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Magistério Mestre de UFSC, Prof. Helvécio Reis, cujo apoio permitiu a execução deste estudo. O LIM-27 agradece pelo fundamental e contínuo apoio recebido da Associação Brasileira de Psicoterapia (ABP) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Referências

- Kenny DT, Davis P, Oates J. Music performance anxiety and occupational stress amongst opera chorus artists and their relationship with state and trait anxiety and perfectionism. *J Anxiety Disord.* 2004;18:757-77.
- Osborne MS, Kenny DT. Development and validation of a music performance anxiety scale for professional musicians. *J Anxiety Disord.* 2005;19:725-51.
- Martiny C, Silva ACO, Nardi AE, Pachana NA. Tradução e adaptação transcultural da versão brasileira do Inventário de Ansiedade Gestáltica (GAI). *Rev Psiq Clín.* 2011;38(1):8-12.
- Kenny DT. Music performance anxiety: origins, phenomenology, assessment and treatment. *J Music Res.* 2006;31:51-64.
- Trappes-Lowy L, Roll-Six N, Roll PE. Music performance and Self-Concept. *Psychol.* 2006;2:99-102.
- Kenny DT. A systematic review of treatments for music performance anxiety. *Anxiety Stress Coping.* 2005;18:183-208.
- Evangelista CRSE, Cappella JF, Loureiro SR. Validade e fiabilidade da escala de comportamento de segurança na ansiedade social. *Rev Psiq Clín.* 2009;36(5):175-81.
- Kenny DT. Music performance anxiety: is it the music, the performance or the anxiety? *Music Forum.* 2004;10:1-16.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
- Perrin EB. SAC Instrument Review Process. *Med Outcomes Trust Bull.* 1995;3:1-4.

**Apêndice.** Versão para a língua portuguesa da K-MPAI

Nome \_\_\_\_\_

Contactos: celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_, telefone (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

A seguir, estão relacionadas questões que, em linhas gerais, expressam como você se sente durante, ou antes, de uma apresentação. Por favor, marque o número que indica a frequência com que você se sente desta forma ou daquela:

	6	5	4	3	2	1	0
1. Geralmente sinto que tenho minha vida sob controle.	6	5	4	3	2	1	0
2. Sou bastante emocional nas pessoas.	6	5	4	3	2	1	0
3. Às vezes me sinto deprimido sem saber por quê.	0	1	2	3	4	5	6
4. Acho difícil reunir forças para realizar tarefas.	0	1	2	3	4	5	6
5. Preocupação excessiva é característica comum em minha família.	0	1	2	3	4	5	6
6. Frequentemente, sinto que a vida não tem muito a me oferecer.	0	1	2	3	4	5	6
7. Quanto mais preparo uma peça para uma apresentação, mais cometo erros graves.	0	1	2	3	4	5	6
8. Sinto falta de tempo e de recursos.	0	1	2	3	4	5	6
9. Meus pais frequentemente eram compreensivos e atenciosos com relação às minhas demandas.	6	5	4	3	2	1	0
10. Tenho sensações de pânico antes ou durante as apresentações.	0	1	2	3	4	5	6
11. Nunca posso prever se minha apresentação será um sucesso.	0	1	2	3	4	5	6
12. Antes ou durante uma apresentação, sinto garganta e boca secarem.	0	1	2	3	4	5	6
13. Frequentemente, sinto que não tenho tanto valor enquanto indivíduo.	0	1	2	3	4	5	6
14. Durante as apresentações, começo a pensar no tempo de preparação da peça.	0	1	2	3	4	5	6
15. Pensar sobre como eu possa ser avaliado interfere em minha apresentação.	0	1	2	3	4	5	6
16. Antes ou durante uma apresentação, sinto mal-estar estomacal ou vertigens.	0	1	2	3	4	5	6
17. Não consigo deixar meus pensamentos em um lugar e ir para outro.	6	5	4	3	2	1	0
18. Frequentemente me preocupo com uma reação negativa da plateia.	0	1	2	3	4	5	6
19. Às vezes me sinto ansioso sem motivo aparente.	0	1	2	3	4	5	6
20. Desde o início de minha carreira musical, lembro-me de estar sempre nervoso em apresentações.	0	1	2	3	4	5	6
21. Preocupo-me que uma má apresentação possa amargar minha carreira.	0	1	2	3	4	5	6
22. Antes ou durante uma apresentação, sinto aumento da frequência cardíaca como um pulsar forte no peito.	0	1	2	3	4	5	6
23. Quase sempre fui ouvido por meus pais.	6	5	4	3	2	1	0
24. Eu desisto de boas oportunidades de apresentação em virtude da ansiedade.	0	1	2	3	4	5	6
25. Após uma apresentação, eu sempre me pergunto se minha performance foi boa o suficiente.	0	1	2	3	4	5	6
26. Minha preocupação e nervosismo sobre a interpretação interferem na minha concentração.	0	1	2	3	4	5	6
27. Quando criança, frequentemente me sentia triste.	0	1	2	3	4	5	6
28. Frequentemente me preparo para um concerto com um sentimento de desastre iminente, ou mau presságio.	0	1	2	3	4	5	6
29. Um de meus pais ou ambos eram muito ansiosos.	0	1	2	3	4	5	6
30. Sinto aumento na tensão muscular antes ou durante uma apresentação.	0	1	2	3	4	5	6
31. Frequentemente, sinto que o futuro não me trará alegrias.	0	1	2	3	4	5	6
32. Após terminar a apresentação, continuo repetindo-a em minha mente.	0	1	2	3	4	5	6
33. Meus pais me estimularam a tentar coisas novas.	6	5	4	3	2	1	0
34. Preocupo-me tanto antes de uma apresentação que não consigo dormir.	0	1	2	3	4	5	6
35. Sou muito sensível a comentários negativos.	6	5	4	3	2	1	0
36. Antes ou durante uma apresentação, sinto tremores no corpo.	0	1	2	3	4	5	6
37. Sinto muita dificuldade de dormir.	6	5	4	3	2	1	0
38. Preocupo-me ser "examinado" por outras pessoas.	0	1	2	3	4	5	6
39. Eu me preocupo com o meu próprio julgamento acerca de como será a minha performance.	0	1	2	3	4	5	6
40. Permaneço engajado com as apresentações, mesmo me causando grande ansiedade.	0	1	2	3	4	5	6

**APÊNDICE B**  
**ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA “*DEPRESSION AND ANXIETY*”**

**Title**

Anxiety on music performance: Molecular study of association

**Authors:**

- Sérgio de Figueiredo Rocha - Psychiatrist; An inceptor to a doctorship degree at the Institute of Psychiatry of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Emmanuel Dias-Neto – An associate researcher of the Laboratory of Neurosciences “Alzira Denise Hertzog Silva” (LIM-27), at the Department and Institute of Psychiatry of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; chief of the Laboratory of Medical Genomics, International Center of research and teaching of the Hospital AC Camargo, São Paulo, SP.
- Wagner Farid Gattaz – Full professor and director of the laboratory of Neurosciences “Alzira Denise Hertzog Silva” (LIM-27), at the Department and Institute of Psychiatry of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

**Address of the Institution:**

Laboratório de Neurociências “Alzira Denise Hertzog Silva” (LIM-27),  
Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo. R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 1º andar.  
São Paulo - SP - 05403-903

Address of the author (correspondence)

**Sérgio de Figueiredo Rocha:** Avenida Visconde do Rio Preto, s/nº, Br 494  
Km 2, Campus Tancredo Neves (CTan), Departamento de Música/  
Universidade Federal de São João del Rei - DMUSI/UFSJ, Colônia do  
Bengo, São João del Rei/MG. CEP 36.301-360.

e-mail: [sergiorocha@ufsj.edu.br](mailto:sergiorocha@ufsj.edu.br)

email: [trombosergio@yahoo.com.br](mailto:trombosergio@yahoo.com.br)

**Key words:** anxiety, polymorphism, phobic disorders, genetic, test anxiety  
scale.

Title:

Anxiety on music performance: Molecular study of association

## **Summary**

### **Context:**

The musical performance require a high level of skill, making it therefore in an activity susceptible to states of anxiety. Recent studies point to genetic polymorphisms involved with anxiety, which are located in **coding genes** of **Glyoxalase 1** (GLO1), **Glutathione reductase 1** (GSR), **Neuropeptide Y** and **TMEM132D**. Polimorphisms in some of these gens have already been described in human genome, however there is not in literature any studies relating DNA polymorphism to anxiety in music performance (MPA). The present study has for a goal to evaluate polymorphisms associated to MPA.

### **Methods:**

It was applied the Kenny Music Performance Inventory (K-MPAI) in 307 musicians, from whom 80 were submitted to sample collection for the extraction of DNA. The samples were processed at the Neurociences Laboratoty of the Institute of Psychiatry of USP. The DNA was extracted by using the salting-out method and it was subsequently quantified by the reading of the spectometer. The genotypings were done afterwards by using a real time PCR machine, through the end-point reading modality. The study investigated the relation between four SNP with polar groups of distribution.

## **Results**

The analysis with the chi-square test has not shown statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ ), although in determined genes, there were frequencies that suggested a tendency for such difference. Those tendencies were even more expressive, although not significant, when the analysis was made between genders separately.

## **Conclusion:**

Although no significant differences were found, there are tendencies that give occasion to further investigation. An increase of the **n sample** may contribute to elucidate this issue.

## **Introduction**

Musical performance requires a high level of skill in diverse parameters such as motor coordination, attention-holding and memory, making it an activity susceptible to different states of anxiety<sup>1</sup>.

In Brazil we have a large population inserted in the musical medium. Only within the erudite range, there are 13 conservatoires with about 1,000 students each one: Around 15 high degrees courses amounting to a contingent of more than five thousand students; approximately 10 orchestras with a total number of around 600 professional musicians.

Thus, there is a certain universe superior to twenty thousand people involved directly in the musical performance activity, from whom we can assert based on epidemiologic data that at least three thousand of them present a potentially picture of anxiety, more specifically a social phobia. That makes the issue relevant, as in Brazil there are no specialized service turned to mental health of musicians, save some isolated initiatives.

The experience of anxiety of performance does not surprise the majority of people who have themselves exposed to others. In several aspects, life itself is a long performance<sup>2</sup>. Thick-skinned musicians employ an expressive number of strategies, which take decades do solidify.

With so much complexity involved in musical activity, added furthermore by the pressure when facing the audience, it is not surprising that the picture of anxiety be relatively common among musicians. In fact, the MPA - "Music Performance Anxiety" is a serious problem that has hampered

many high level musicians to proceed in their careers. A 24% prevalence of MPA was found in a study involving 48 orchestras (n=2,212).

For some of them, the stage is a threatening and a terrifying place and being there generate very uneasy emotions thoughts and behavior. It is believed that the anxiety of performance begins on the initial phases of musical development and many features of the picture remain until the adult age<sup>5</sup>. These authors point that the fear of failure becomes frequently a source of distraction that itself leads to a worse performance, reinforcing even more the association between performance and anxiety.

The anxiety of performance constitutes a group of disturbances that affect individuals of varied fields, like radio speakers, sportsmen and sportswomen and artists. In general the main fears are related to the exposure, of oneself, like looking ridiculous, uttering balderdash, feeling observed by other people, Interacting with strangers or with opposite sex and being the center of attention<sup>6</sup>. Many women are more impinged upon than men and this relation seems to be likewise in the musical performance<sup>4,7</sup>.

Despite dramatic breakthroughs in the understanding of genetics and neurobiology of the disturbances of anxiety, their etiology is not utterly known.

The anxiety disorders represent one of commonest problems of mental health. They are complex frames with genetic and environmental factors affecting their predisposition<sup>8</sup>. There are no pathognomonic markers of the anxiety disorders. Thence, the importance of the epidemiologic

approach to investigate the definitions and risk factors for the expression of the disturbances of anxiety throughout life<sup>9</sup>.

The psychiatric genetic has surfaced like a frontier that may reveal the molecular bases of neuropsychiatry. There are studies of genetic mapping that identified regions that are associated to several other psychiatric affections, particularly the bipolar disorder and schizophrenia.

The results shown by a meta-analysis demonstrate that there is a significant association between phobias in descendants of affected patients and their first-degree relatives. The main cause of a familiar risk is genetic, but the estimated inheritance of the disturbances of anxiety is of the order 30-40%, levels that are significantly below those in other psychic frames such as schizophrenia and the bipolar disturbance.

Among the factors that are attributed to such difficulties are the following: models of non-mendelian inheritance and the possibility to phenocopies. Genetic heterogeneity; incomplete penetrance and variable expressivity.

However, the biggest of all problems in the identification of genes of anxiety is to define what inheritable phenotype is. Low levels of serotonin<sub>1A</sub> (5HT<sub>1A</sub>) have been repeatedly found in individuals with behavior or disturbance of anxiety.

Stress exacerbates psychiatric illnesses and can also reduce the levels of 5HT<sub>1A</sub> in the receptors. When the deficiency of this receptor is produced in mice by genetic suppression, a phenotype of anxiety is observed<sup>11</sup>.

If, on one hand, the basic neuronal mechanisms are similar among mammals, on the other hand, some genes can regulate critical aspects of the human anxiety more than in other species. Studies in animals have shown new loci for quantitative (QTL) and the functional genomic approach made the identification of regulators of anxiety in rats (REF) possible, making it clear that those genes can be tested on respect of their involvement with the disturbance of human anxiety<sup>8</sup>.

The key issue is to demonstrate that a genetic marker has a phenotype connected Without an accurate specification of the phenotype, this procedure make it difficult, if not impossible to achieve. In the various versions of DSM there are several controversies concerning the frames of anxiety.

Recent studies suggest genetic polymorphisms involved in the basic framework of anxiety which have been described in the human genome and evaluated in patients with autism panic attack and depression. On the other hand, in the literature did not exist any study linking DNA polymorphism and MPA.

Thus, the present aimed the evaluation of DNA polymorphism possibly associated with the anxiety of musicians. The candidate genes were Glutation 1 (GLO1), a Glyoxalase 1 (GSR), o Neuropeptide Y (NPY) and the Protein Transmembrane protein 132D (TMEM132D), all related to anxiety disorders, but still not evaluated in relation to the frame of MPA<sup>12,13,14</sup>.

## **Materials and Methods**

The **historical record** in this study came from 307 adult individuals, musicians (Students and lecturers of the Course of music from the Universidade Federal de São João del Rei and from the Conservatoire of Music from São João del-Rey/Minas Gerais/Brasil).

All participants received a copy of the term of informed consent, free and clear, which was previously approved by the ethics committee for review of research projects of the School of Medicine of Universidade de São Paulo.

Of the total of individuals to whom the K-MPAI (307) were applied, genetic analyses of polymorphism were performed in 80 individuals, the 40 individuals who presented respectively the highest and lowest scores on the K-MPAI scale.

These groups, located at the ends of the distribution, were compared for the presence/frequency of genetic polymorphisms on the selected genes.

The criterium for blood collection was that the score obtained in the K-MPAI (Portuguese version) was at least one standard deviation above or below the average.

Thus, the distribution of polar groups presented the following range of scores in the K-MPAI: a) lower scores 15 a 73 e b) higher scores: 142 a 217.

DNA was extracted from a 5 ml sample of peripheral blood by using the usual protocols, based on phenol/chloroform or salt. All 80 samples were coded so as to keep all privacy of the participating individuals.

The individuals were informed that all the time all personal information, such as name and demographic data, have been and will be kept strictly

confidential. In addition, individuals have the freedom to request that their samples and informations be discarded and removed from the study at any time.

All blood samples were used for DNA extraction using the method of saltin-out<sup>15</sup>,and then quantified by reading spectrometer in the wavelength of 260 and 280 nanometers. Then the genotyping was performed using a device in real time PCR in the form of end-poing reading.

## Results

The study investigated the relationship of four SNP with the polar groups of the sampling distribution, using an approach called selective genotyping. The analysis of genotypic and allelic frequency using the chi-square test showed no statistical significant differences when comparing the polar groups, although in certain genes there were frequencies that suggest a tendency for such behavior (**Tables 1,2,3 and 4.**)

These tendencies were even more significant when the analysis was made between the genders separately. These findings suggest that increasing the n sampling size may help to elucidate this.

As can be seen in **tables de 5 a 12**, the frequencies of genotypes for polar groups separated by gender showed values that tended to statistical significance in some cases

## Discussion

Although no significant differences were found in the frequencies of genotypes and alleles, some of them, as was the case, for example, of the alleles of the gene *TMEM132D* for the male group, which showed a  $p=0.06$  when comparing groups of more or lower scores on the K-MPAI or GT genotypes and non-GT of the *GLO1* gene, which showed a  $p = 0.11$  in the same comparison, that showed a difference that deserves attention in future studies, or even the continuation of this study with a sampling more robust. The difference that came closer of the desired level of significance were the genotypes GG and non-GG in the *GLO1* gene in women, with a  $p=0.058$ .

The prospects are still very vast. To understand more clearly the role of other candidate genes such as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the glucocorticoid receptor (GCCR), Dopamine  $\beta$ hydroxylase (DBH), the cannabinoid receptor 1 (CNRI), the receptors and carriers of the genes dopamine as well as serotonin and others are fronts for other research.

Added to this the range of promising SNPs whose allele frequencies are relatively high (above 40%) in various ethnic groups (caucasianos, chineses e africanos as is the case of do Catecol-O-metiltransferase (COMT - rs4680), of GABAA with three SNPs (rs 279836, rs279826 e rs279858), of FKBP5 - rs3800373 and of HTR2 (5-HT2A) - rs6311.

Several of these SNPs may interact with each other influencing the phenotype of those affected. It is also important to stress the need for clarification the impact on the phenotype of individuals that have more than one SNP. Both comorbidities and stressors can, with this combination of

factors increase the occurrence of the expression of certain genes. These factors, therefore, can be magnified depending on the routine of life of individuals. Likewise we can not forget the importance the streaks exert especially those of personality, on the expression of determined phenotypes.

The studied population is susceptible to countless other environmental variabilities that can interfere with the state of anxiety and this, along certain genetic vulnerabilities can compromise the performance of the subject.

In a more comprehensive way, the detection of genetic polymorphism associated to MPA may provide a better understanding of the molecular mechanisms associated to this frame, which takes place in other situations of exposure in countless fields of performance. In addition future studies will allow tests to delineate more accurate prognoses and diagnoses leading to a better understanding of the origin of MPA.

The specific literature for the field of musical performance is still very scarce, but we can accentuate the favorable expectation of the inclusion of new genes related to the frame of anxiety of performance. In this sense other polymorphisms could be important and included in future researches.

## **Conclusion**

The analysis of the proportions of genotypes and alleles of the four genes tested using the chi-square test, showed no statistically significant differences when comparing the polar groups of anxiety as measured by the Portuguese version K-MPAI scale, although in certain genes had frequencies suggesting a tendency to such behavior.

The elucidation of the molecular genetic basis for the frame of musical performance anxiety remain unclear, however, given the tendencies presented in this study, there are promising prospects.

These findings suggest that increasing the n sample may contribute to elucidate this issue. The detection of genetic polymorphisms associated with MPA may allow a better understanding of the molecular mechanisms associated with this frame that also occurs in other situations of exposure in many areas of performance. In addition, future studies may allow tests to delineate more accurate diagnosis and prognoses, which may lead to a better understanding of the origin of MPA.

## **Acknowledgements**

The authors thank the rector of UFSJ Prof. Helvécio Reis, whose support enabled the execution of this study. The LM-27 acknowledges the vital and ongoing support received from the Charitable Association Alzira Denise Hertzog Silva (ABADHS).

## References

1. Kenny DT, Davis P, Oates J. Music performance anxiety and occupational stress amongst opera chorus artists and their relationship with state and trait anxiety and perfectionism. *J Anxiety Disord.* 2004;18:757-77.
2. Kenny DT. Music Performance Anxiety: origins, phenomenology, assessment and treatment. *Journal of Music Research*, 2006; 31: 51-64.
3. Thompson WF, Bella SD, Keller PE. Music Performance. *Advances in Cognitive Psychology.* 2006;2:99-102.
4. Kenny DT. A Systematic Review of Treatments for Music Performance Anxiety. *Anxiety, Stress, and Coping.* 2005;18:183-208.
5. Osborne MS, Kenny DT. Development and validation of a music performance anxiety inventory for gifted adolescent musicians. *J Anxiety Disord.* 2005;19:725-51.
6. Burato KRSSB, Crippa JAS, Loureiro SR. Validade e fidedignidade da escala de comportamento de segurança na ansiedade social. *Rev Psiq Clín.* 2009; 36(5):175-81.
7. Kenny DT. Music Performance Anxiety: Is it the Music, The Performance or the Anxiety? *Music Forum.* 2004; 10:01-16.
8. Hovatta I, Barlow C. Molecular genetics of anxiety in mice and men. *Ann Med.* 2008; 40(2):92-109.
9. Merikangas KR, Pine D. Genetic and other vulnerability factors for anxiety and stress disorders. In: Davis KL (org.).

*Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress.*  
Philadelphia: American College of Neuropsychopharmacology; 2002.  
p. 867-82.

10. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(10):1568-78.
11. Toth M. 5-HT<sub>1A</sub> receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *Eur J Pharmacol.* 2003; 463(1-3):177-84.
12. Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, Ellison JA, Schadt EE, Verma IM, Lockhart DJ, Barlow C. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature.* 2005; 438:662-6.
13. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR, Enoch M-A, Scott D, Sinha R, Virkkunen M, Mash DC, Lipsky RH, Hu X-Z, Hodgkinson CA, Xu K, and 10 others. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature.* 2008; 452:997-1001.
14. Erhardt A, Czubere L, Roeske D, Lucae S, Unschuld PG, Ripke S, Specht M, Kohli MA, Kloiber S, Ising M, Heck A, Pfister H, Zimmermann P, Lieb R, Pütz B, Uhr M, Weber P, Deussing JM, Gonik M, Bunck M, Kebler MS, Frank E, Hohoff C, Domschke K, Krakowitzky P, Maier W, Bandelow B, Jacob C, Deckert J, Schreiber S, Strohmaier J, Nöthen M, Cichon S, Rietschel M, Bettecken T, Keck ME, Landgraf R, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. TMEM132D, a new

candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(6):647-63.

15. Miller SA, Dikes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16(3):1215.

## Tables

**Table 1 -** Frequencies of genotypes and alleles of GLO1:

GLO1	Genotypes			
	Higher anxiety	%	lower anxiety	%
N	40	100	40	100
GG	9	22.50	5	12.50
GT	13	32.50	20	50
TT	18	45.00	15	37.50
Result	p = 0,235			
GG	9	22.50	5	12.50
não-GG	31	77.50	35	87.50
Result	p = 0,239			
TT	18	45.00	15	37.50
nao-TT	22	55.00	25	62.50
Result	p = 0,496			
GT	13	32.50	20	50
non-GT	27	67.50	20	50
Result	p = 0,112			
G	31	38.75	30	37.50
T	49	61.25	50	62.50
Result	p = 0,871			

**Table 2-** Frequencies of genotypes and alleles of GSR:

GSR	Genotypes			
	higher anxiety	%	lower anxiety	%
N	40	100	40	100
GG	27	67.50	31	77.50
GT	12	30.00	8	20.00
TT	1	2.50	1	2.50
Result	p = 0,584			
GG	27	67.50	31	77.50
non-GG	13	32.50	9	22.50
Result	p = 0,317			
TT	1	2.50	1	2.50
non-TT	39	97.50	39	97.50
Result	p > 0,999			
GT	12	30.00	8	20.00
non-GT	28	70.00	32	81.00
Result	p = 0,302			
G	66	82.50	70	87.50
T	14	17.50	10	12.50
Result	p = 0,376			

**Table 3-** Frequencies of genotypes and alleles of NPY:

	Genotypes			
NPY	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	40	100	40	100
CC	9	22.50	13	32.50
CT	18	45.00	13	32.50
TT	13	32.50	14	35.00
Result	p = 0,456			
CC	9	22.50	13	32.50
non-CC	31	77.50	27	67.50
Resultado	p = 0,317			
TT	13	32.50	14	35.00
non-TT	27	67.50	26	65.00
Result	p = 0,813			
CT	18	45.00	13	32.50
não-CT	22	55.00	27	67.50
Result	p = 0,251			
C	36	45.00	39	48.75
T	44	55.00	41	51.25
Result	p = 0,635			

**Table 4-** Frequencies of genotypes and alleles of of the TMEM132D:

	Genotypes			
TMEM - 132	Higher anxiety	%	lower anxiety	%
N	40	100	40	100
CC	13	32.50	10	25.00
CT	19	47.50	17	42.50
TT	8	20.00	13	32.50
Result	p = 0,429			
CC	13	32.50	10	25.00
non-CC	27	67.50	30	75.00
Result	p = 0,459			
TT	8	20.00	13	32.50
non-TT	32	80.00	27	67.50
Result	p = 0,204			
CT	19	47.50	17	42.50
non-CT	21	52.50	23	57.50
Result	p = 0,653			
C	45	56.25	37	46.25
T	35	43.75	43	53.75
Result	p = 0,206			

**Table 5-** Frequencies of genotypes and alleles of GLO1 for the male group.

Genotype of the MALE group				
GLO1	Higher anxiety	%	er anxiety	%
N	14	100	31	100
GG	1	7.14	5	16.13
GT	5	35.71	15	48.39
TT	8	57.15	11	35.48
Result	p = 0,367			
GG	1	7.14	5	16.13
non-GG	13	92.86	26	83.87
Result	p = 0,412			
TT	8	57.15	11	35.48
non-TT	6	42.85	20	64.52
Result	p = 0,173			
GT	5	35.71	15	48.39
non-GT	9	64.29	16	51.61
Result	p = 0,428			
G	7	25.00	25	40.32
T	21	75.00	37	59.68
Result	p = 0,160			

**Table 6-** Frequencies of genotypes and alleles of GLO1 for the female group.

Genotype of the FEMALE group				
GLO1	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	26	100	9	100
GG	8	30.77	0	0
GT	8	30.77	5	55.55
TT	10	38.46	4	44.45
Result	p = 0,140			
GG	8	30.77	0	0
non-GG	18	69.23	9	100
Result	p = 0,058			
TT	10	38.46	4	44.45
non-TT	16	61.54	5	55.55
Result	p = 0,752			
GT	8	30.77	5	55.55
non-GT	18	69.23	4	44.45
Result	p = 0,185			
G	24	46.15	5	27.78
T	28	53.85	13	72.22
Result	p = 0,173			

**Table 7-** Frequencies of genotypes and alleles of GSR for the male group.

Genotype of the MALE GROUP				
GSR	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	14	100	31	100
GG	9	64.29	24	77.42
GT	4	28.57	7	22.58
TT	1	7.14	0	0
Result	p = 0,275			
GG	9	64.29	24	77.42
non-GG	5	35.71	7	22.58
Result	p = 0,356			
TT	1	7.14	0	0
non-TT	13	92.86	31	100
Result	p = 0,132			
GT	4	28.57	7	22.58
non-GT	10	71.43	24	77.42
Result	p = 0,665			
G	22	78.57	55	88.70
T	6	21.43	7	11.30
Result	p = 0,205			

**Table 8-** Frequencies of genotypes and alleles of GSR for the female group.

Genotypes FEMALE GROUP				
GSR	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	26	100	9	100
GG	18	69.23	7	77.78
GT	8	30.77	1	11.11
TT	0	0	1	11.11
Result	p = 0,138			
GG	18	69.23	7	77.78
non-GG	8	30.77	2	22.22
Result	p = 0,625			
TT	0	0	1	11.11
non-TT	26	100	8	88.89
Result	p = 0,085			
GT	8	30.77	1	11.11
non-GT	18	69.23	8	88.89
Result	p = 0,245			
G	44	84.62	15	83.33
T	8	15.38	3	16.67
Result	p = 0,898			

**Table 9-** Frequencies of genotypes and alleles of NPY for the male group.

Genotype of the MALE GROUP				
NPY	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	14	100	31	100
CC	4	28.58	10	32.26
CT	5	35.71	9	29.03
TT	5	35.71	12	38.71
Result	p = 0,903			
CC	4	28.58	10	32.26
non-CC	10	71.42	21	67.74
Result	p = 0,805			
TT	5	35.71	12	38.71
non-TT	9	64.29	19	61.29
Result	p = 0,848			
CT	5	35.71	9	29.03
non-CT	9	64.29	22	70.97
Result	p = 0,654			
C	13	46.43	29	46.77
T	15	53.57	33	53.23
Result	p = 0,976			

**Table 10-** Frequencies of genotypes and alleles of NPY for the female group.

Genotypes FEMALE GROUP				
NPY	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	26	100	9	100
GG	5	19.23	3	33.33
GT	13	50.00	4	44.45
TT	8	30.77	2	22.22
Result	p = 0,672			
GG	5	19.23	3	33.33
non-GG	21	80.77	6	66.67
Result	p = 0,385			
TT	8	30.77	2	22.22
non-TT	18	69.23	7	77.78
Result	p = 0,625			
GT	13	50.00	4	44.45
non-GT	13	50.00	5	55.55
Result	p = 0,774			
G	23	44.23	10	55.56
T	29	55.77	8	44.44
Result	p = 0,407			

**Table 11-** Frequencies of genotypes and alleles of the TMEM132D for the male group.

Genotypes MALE GROUP				
TMEM - 132	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	14	100	31	100
CC	7	50.00	9	29.04
CT	5	35.71	11	35.48
TT	2	14.29	11	35.48
Result	p = 0,260			
CC	7	50.00	9	29.04
non-CC	7	50.00	22	70.96
Result	p = 0,174			
TT	5	35.71	11	35.48
non-TT	12	85.71	20	64.52
Result	p = 0,670			
CT	5	35.71	11	35.48
non-CT	9	64.29	20	64.52
Result	p = 0,988			
C	19	67.86	29	46.78
T	9	32.14	33	53.22
Result	p = 0,063			

**Table 12-** Frequencies of genotypes and alleles of the TMEM132D for the female group.

Genotypes FEMALE GROUP				
TMEM - 132	Higher anxiety	%	Lower anxiety	%
N	26	100	9	100
CC	6	23.08	2	22.22
CT	14	53.84	6	66.67
TT	6	23.08	1	11.11
Result	p = 0,714			
CC	6	23.08	2	22.22
non-CC	20	76.92	7	77.78
Result	p = 0,958			
TT	6	23.08	1	11.11
non-TT	20	76.92	8	88.89
Resultado	p = 0,439			
CT	14	53.84	6	66.67
non-CT	12	46.16	3	33.33
Result	p = 0,503			
C	26	50.00	10	55.56
T	26	50.00	8	44.44
Result	p = 0,684			