

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DA REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE

KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA

**Estímulos acústicos naturais de fala e dispositivo acessório para diagnóstico
de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia**

Maceió – AL

2019

KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA

Estímulos acústicos naturais de fala e dispositivo acessório para diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), ponto focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito para a defesa desta.

Orientador: Prof. Dr. Pedro de Lemos Menezes

Coorientador (a): Profa. Dra. Ana Cláudia Figueiredo Frizzo.

Maceió – AL

2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4-2062

C837e Costa, Klinger Vagner Teixeira da.

Estímulos acústicos naturais de fala e dispositivo acessório para diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia / Klinger Vagner Teixeira da Costa. – 2019.

149 f. : il. color.

Orientador: Pedro de Lemos Menezes.

Coorientadora: Ana Cláudia Figueiredo Frizzo.

Tese (doutorado na Rede Nordeste de Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. RENORBIO. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 92-103

Apêndices: f. 105-117.

Anexos: f. 119-149.

1. Perda auditiva central. 2. Potenciais auditivos evocados. 3. Percepção auditiva.
5. Microcefalia. I. Título.

CDU: 616.28-008.14:616.831

KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA

Estímulos acústicos naturais de fala e dispositivo acessório para o diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovada em: 21/11/2019.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Pedro de Lemós Menezes

Orientador – Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL



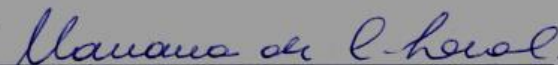
Prof. Dr. Josealdo Tonholo
Universidade Federal de Alagoas – UFAL



Prof. Dr. Laercio Pol Fachin
Centro Universitário CESMAC



Profa. Dra. Luciana Aparecida Corá
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL



Profa. Dra. Mariana de Carvalho Leal
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, razão maior de todo o meu esforço

AGRADECIMENTOS

É chegado o momento de encarar que mais um ciclo se completa e com ele muitas dúvidas que talvez levarei como inquietações que me motivarão a relutar contra a acomodação e a rotina entediante que se contrapõem aos desafios da vida; porém, muitas certezas se concretizaram na minha mente e, principalmente, no meu coração. A realização deste trabalho me permitiu crescer e pensar que temos uma história rabiscada e iniciada em algum lugar do universo, talvez uma introdução que precisa ser desenvolvida para se contar uma bela e iluminada aventura, ou trama, ou drama, ou todos os estilos juntos fazendo com que a vida tenha um sentido especial e inestimável.

No início era apenas cogitação que acendeu a luz da “possibilidade”, será? Eu precisava definir um roteiro, mas como diz meu chefe: “Ninguém chega a lugar algum sozinho”, eu precisava de amigos, e aí percebi o maior ganho em tudo que fiz, ou melhor, fizemos; cada momento, desde a seleção para a vaga do doutorado até estas linhas que agora escrevo, fui ajudado por anjos que se afinaram comigo. Daí percebo quão abençoado eu sou em poder agradecer a eles por me permitirem viver esta realização.

Agradeço ao Pai, criador de todas as leis universais que me desafiam ao entendimento parcial e limitado à minha condição evolutiva; agradeço a Ele por me dar o direito de seguir o caminho da retidão e do estudo, enquanto muitos não têm, ainda, este privilégio;

Aos meus pais e minha tia Rosa, minha segunda mãe, por terem assumido o compromisso com Deus em guiar meus passos e nunca me deixarem faltar nada. A eles eu dedico toda a minha história e meus títulos acadêmicos, que são mais deles que meu;

Ao meu orientador e amigo Pedro, um ser iluminado que me inspirou a seguir o caminho da docência, da pesquisa e me ensinou a ser mais generoso e me deu inúmeros exemplos de humildade e paciência. Não tenho palavras para descrever minha gratidão e dizer que em cada momento dessa jornada eu nunca deixei de me preocupar em honrar e retribuir de alguma forma por ter apostado e confiado em mim. Para mim foi uma honra seguir seus passos no mestrado e agora no doutorado, olhando e acompanhando seus projetos recheados de desafios audaciosos;

À minha coorientadora Ana Frizzo, uma amiga que esteve junto das minhas angústias e sempre me ajudou quando precisei. Uma pesquisadora tão inteligente que peço ate desculpas por não conseguir, muitas vezes, acompanhar o raciocínio rápido e elucidativo que é sua marca;

À minha querida amiga e irmã Aline, uma pessoa sem à qual eu não teria conseguido findar etapas tão complexas. Aline, por mais que eu tente descrever, não vou conseguir. Gratidão se sente e se expressa no cotidiano. Espero que nossos projetos e nossa amizade sigam juntos sempre. Orgulho-me muito de você e te digo, adoraria ter colocado seu nome na capa desta tese como coautora, pois a tese reflete seu brilho e generosidade como pesquisadora e ser humano;

À minha amiga e musa Kelly, sempre doce e prestativa comigo; recebeu-me no LATEC com tamanha hospitalidade. Vou sentir muitas saudades dos nossos momentos de conversa, correções textuais, risadas e confidências que só no olhar já entendíamos;

Aos meus anjos e guerreiros pacientes que participaram desta pesquisa; certo que Deus olha por todos, também e, principalmente, olha e ampara todas as famílias que foram escolhidas para os amparar; com estas famílias eu aprendi que o amor torna tudo menos pesado e que não somos nada se não tivermos empatia, amor e gratidão à vida;

Aos meus amigos, aos membros do LATEC e às queridas Rosário e Yaná, da Secretaria Municipal de Saúde, por terem me apoiado na execução deste trabalho;

A todos os meus professores do programa de pós-graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia, por todo o conhecimento compartilhado e pelos esforços em tornar este programa uma das referências no nosso país;

À professora Mariana Leal por me ajudar neste processo de doutoramento desde o esboço da ideia inicial até esta defesa;

Ao professor Laércio pela cordialidade em aceitar nosso convite e contribuir para a melhoria desta tese;

Ao professor Josealdo Tonholo, por me dar a honra em tê-lo neste momento tão importante para mim; um professor incansável na arte de motivar o espírito empreendedor que todos temos e, muitas vezes, desconhecemos;

Agradeço, especialmente, à professora Luciana Cora que esteve presente em todas as etapas dessa minha trajetória. Sempre doce, generosa e exemplo de pesquisadora.

Muito obrigado a todos vocês que aceitaram participar desta história que hoje eu trago por meio das páginas que seguem. Tenham a certeza que tentei fazer o meu melhor para honrar a cada um de vocês.

Obrigado!

RESUMO

Introdução: Pacientes com microcefalia apresentam maior risco para desenvolver perda auditiva central cujo diagnóstico é realizado por meio da utilização dos potenciais evocados auditivos corticais, os quais podem ser otimizados pelos estímulos acústicos naturais de fala. Porém, torna-se difícil a inserção de novos estímulos acústicos nos equipamentos disponíveis no mercado, pois estes são projetados para serem utilizados apenas com os estímulos fornecidos por seus fabricantes. **Objetivos:** Desenvolver estímulos acústicos naturais de fala e um dispositivo acessório para o diagnóstico da perda auditiva central em pacientes com microcefalia. **Métodos:** Por meio do programa Praat®, foram desenvolvidos, em laboratório de acústica, estímulos naturais de fala que foram arquivados em formato wav. Os estímulos desenvolvidos (/ba/ e /ma/) foram randomizados 1: 1, sendo eliciados os potenciais evocados auditivos corticais em 15 crianças (controle - G1) e 15 crianças com microcefalia (G2) e registrado nos dois hemisférios cerebrais. O teste de Kolmogorov-Smirnov e, de acordo com a distribuição dos dados de cada variável, foram utilizados testes paramétricos ou não paramétricos para amostras independentes (*T-Student* e *Mann-Whitney*, respectivamente). **Resultados:** Foram obtidos os estímulos naturais de fala /ba/ (duração: 180ms, *voice onset time* – VOT de -70ms), /da/ (duração: 180ms, VOT de -79ms) e /ma/ (duração: 180ms). Por meio do estímulo /ba/, em crianças com microcefalia foram observadas amplitudes P2 maiores comparadas aos controles no hemisfério esquerdo do cérebro ($p = 0,018$) e amplitudes maiores de N2 nos dois hemisférios cerebrais ($p = 0,040$ e $0,021$, direita e esquerda, respectivamente). Por meio do estímulo /ma/, o G2 apresentou amplitudes de P1 maiores que o G1 em ambos os hemisférios cerebrais ($p = 0,011$ e $0,005$, direito e esquerdo, respectivamente); maiores latências de P3 nos dois hemisférios cerebrais ($p = 0,045$ e $0,011$, direita e esquerda, respectivamente). **Conclusão:** Os estímulos acústicos de fala foram compatíveis com as práticas de pesquisa na inovação diagnóstica das perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia, ao eliciar potenciais evocados auditivos corticais, cujos padrões são compatíveis com imaturidade cortical auditiva com comprometimento dos processos de detecção e controle inibitório dos estímulos acústicos.

Palavras-chave: Potenciais evocados auditivos; microcefalia; perda auditiva central; estímulos de fala.

ABSTRACT

Introduction: Patients with microcephaly are at greater risk for developing central hearing loss and for diagnosis it is necessary to use cortical auditory evoked potentials that can be optimized through natural speech acoustic stimuli. However, in clinical and research practices, it is difficult to insert new acoustic stimuli in the available equipment; they are designed to be used only with the stimuli provided by their manufacturers. **Objective:** To develop natural acoustic speech stimuli and an accessory device for diagnosis of central hearing loss in patients with microcephaly. **Methods:** Through the software Praat® natural speech stimuli were filed in wav format. With the developed stimuli (/ba/ e /ma/), randomized 1: 1, cortical auditory evoked potentials were elicited in 15 children (G1 controls) and 15 children with microcephaly (G2) and recorded in both cerebral hemispheres. Kolmogorov-Smirnov test was used and, according to the data distribution of each variable, parametric or nonparametric tests were used for independent samples (T-Student and Mann-Whitney, respectively). **Results:** The natural speech stimuli /ba/ (duration: 180ms, voice onset time - VOT of -70ms), / da / (duration: 180ms, VOT of -79ms) and / ma / (duration: 180ms) were created. Through the stimulus /ba/, in children with microcephaly, higher P2 amplitudes than controls in the left brain hemisphere ($p = 0.018$) and higher N2 amplitudes in both brain hemispheres ($p = 0.040$ and 0.021 , right and left, respectively) were observed. Through the stimulus /ma/, G2 presented higher P1 amplitudes than G1 in both brain hemispheres ($p = 0.011$ and 0.005 , right and left, respectively); higher P3 latencies in both brain hemispheres ($p = 0.045$ and 0.011 , right and left, respectively). **Conclusion:** The acoustic speech stimuli were compatible with research practices in the diagnostic innovation of central hearing loss in patients with microcephaly by eliciting cortical auditory evoked potentials whose patterns were compatible with auditory cortical immaturity that compromises the detection and inhibitory control processes of acoustic stimuli.

Keywords: Auditory evoked potentials; microcephaly; central hearing loss; speech stimuli.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AMP	Amplitude
antiZIKV	<i>Anti Zika virus antibody</i> (Anticorpo anti-virus da Zica)
BAEPs	<i>Brainstem Auditory Evoked Potentials</i> (Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico)
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Auditory</i> (Auditometria de resposta evocada de tronco encefálico)
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação ética
CAEPs	<i>Cortical Auditory Evoked Potentials</i> (Potenciais evocados auditivos corticais)
CAPD	<i>Central Auditory Processing Disorders</i> (Desordens do processamento auditivo central)
CER	Centro Especializado em Reabilitação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
CNS	<i>Central Nervous System</i> (Sistema nervosa central)
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i> (Fluido cerebrospinal)
CV	Consoante – vogal (transição formante)
CZVS	<i>Congenital Zika Virus Syndrome</i> (Síndrome Congênita do Vírus da Zica)
dBNA	Decibéis nível de audição
DP	Desvio-padrão
DPAC	Distúrbio do Processamento Auditivo Central
EcoG	Eletrococleografia
EPO	<i>European Patent Office</i> (Escritório Europeu de Patentes)
FAPEAL	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> (imagem por ressonância magnética funcional)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HSV	<i>Herpes simplex virus</i> (vírus herpes simples)
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JCIH	<i>Joint Committee On Infant Hearing</i>
kHz	Quilohertz

LABVIEW	<i>Laboratory Virtual Instrument Engineering Workbench</i> (Bancada de Engenharia de Instrumentação Virtual de Laboratório)
LAT	Latência
LATEC	Laboratório de Audição e Tecnologia
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MATLAB	<i>MATrix LABoratory</i> (Laboratório Matrix)
MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
NHS	<i>Newborn Hearing Screening</i> (Triagem auditiva neonatal)
NIT	Núcleo de Inovação Tecnológica
OAEs	<i>Otoacoustic Emissions</i> (Emissões otoacústicas)
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
OEA	Otoemissões acústicas
PA	Perda Auditiva
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i> (Organização Panamericana da Saúde)
PASN	Perda Auditiva Sensori neural
PEA/PEAs	Potenciais Evocados Auditivos
PEACs	Potenciais Evocados Auditivos Corticais
PEAML	Potencial Evocado Auditivo de Média Latência
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PC	Perímetro cefálico
PPSUS	Programa de Pesquisa para o SUS
PST	<i>Psychology Software Tools</i> (Ferramentas de Software de Psicologia) Psicologia)
RENORBIO	Rede Nordeste de Biotecnologia
SCZV	Síndrome Congênita do Zica Vírus
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i> (Biblioteca eletrônica científica Online)
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEAF	Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal

TOAEs *Transient Otoacoustic Emissions* (emissões otoacústicas transientes)

TORCHS Acrônimo (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirose, Hesperes simples, Sífilis)

TPAC Transtornos do Processamento Auditivo Central

TRF Transformada Rápida de Fourier

UFAL Universidade Federal de Alagoas

UFPE Universidade Federal de Pernambuco

UNCISAL Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

UNESP Universidade Estadual Paulista

USB *Universal Serial Bus* (Porta universal)

USPTO *United States Patent and Trademark Office* (Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos)

VOT *Voice Onset Time*

WHO *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

WIPO *World Intellectual Property Organization* (Organização Mundial da Propriedade Intelectual)

ZIKV *Zika vírus* (vírus da Zica)

APRESENTAÇÃO

Esta tese integra um dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia em Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Neste contexto, este documento foi elaborado em formato de capítulos, cujo objetivo principal foi apresentar um panorama do trabalho de pesquisa do doutorando, no período compreendido entre 2017 e 2019.

Esta tese é um dos produtos do projeto maior intitulado “Zica, microcefalia e audição: um estudo epidemiológico no Estado de Alagoas e o desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico auditivo para o SUS” desenvolvido na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), em parceria com a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), a Universidade Estadual Paulista (UNESP) e o Centro Universitário CESMAC.

O principal objeto de estudo desta tese foi o desenvolvimento de estímulos acústicos naturais de fala e de um dispositivo acessório para o diagnóstico das perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia. O dispositivo foi projetado para ser utilizado acoplado aos equipamentos-padrão já comercializados e, especialmente, com os novos estímulos acústicos de fala. A ideia surgiu a partir da necessidade de aprimoramento no diagnóstico deste tipo de perda auditiva ao longo da epidemia de microcefalia secundária à infecção congênita pelo vírus da Zica no Brasil em 2015.

Inicialmente, buscaram-se na literatura dados sobre o diagnóstico da perda auditiva central na microcefalia. Porém, não foram encontrados estudos utilizando os potenciais evocados auditivos corticais como ferramenta para um diagnóstico acurado de tal condição clínica em pacientes com microcefalia. Tal situação mostra que o diagnóstico deste tipo de comprometimento auditivo ainda é rudimentar e faz-se necessário investir esforços no desenvolvimento de novas tecnologias para superar tal lacuna no processo de diagnóstico auditivo nesta população.

Devido à falta de dados na literatura acerca do diagnóstico auditivo na microcefalia, foi elaborado um capítulo de livro intitulado “Microcefalia, Desordens

Auditivas e Potenciais Evocados Auditivos”. De forma sistematizada, este capítulo permite entender como os diferentes potenciais evocados auditivos podem contribuir para o diagnóstico refinado nas desordens do processamento auditivo central por diferentes etiologias.

Embora já existam protocolos de avaliação auditiva para triagem nos recém-nascidos que pertencem a grupos de risco para perda auditiva, incluindo-se as crianças com a síndrome congênita do vírus da Zica, com ou sem microcefalia, esta avaliação contempla a porção periférica da via auditiva até o tronco encefálico. Desta forma, no paciente com microcefalia, tal avaliação acaba sendo incompleta, pois a porção encefálica da via auditiva não é avaliada.

A avaliação cortical no tocante à audição faz-se necessária em situações clínicas em que há a necessidade de avaliação e, principalmente, da compreensão dos sons por parte do paciente, além da reavaliação do processo de amadurecimento da via auditiva ao longo das terapias que são propostas no tratamento multiprofissional do paciente com microcefalia. Enquanto na avaliação da porção periférica da audição utilizam-se, habitualmente, estímulos acústicos do tipo *clicks* ou tons puros, para avaliar a função auditiva cortical são necessários estímulos acústicos mais complexos, como por exemplo os sons de fala.

Embora já existam disponíveis no mercado diversos sons de fala, tais sons são, geralmente, sintéticos ou semisintéticos. Ao entender que o desenvolvimento adequado da fala depende de uma audição normal (ouvir e compreender), a compreensão dos sons da fala humana depende, principalmente, da adequada escuta dos sons da fala natural. Baseando-se neste princípio, esta tese teve como objetivo desenvolver estímulos de fala provenientes diretamente da fala humana para serem utilizados no novo dispositivo acessório desenvolvido. A elaboração de tais estímulos já denota uma inovação tecnológica em relação aos estímulos de fala já d , pois não são mais estímulos de fala sintéticos ou semisintéticos, e sim nati

Os potenciais evocados auditivos já são utilizados mundialmente e fazem parte do protocolo de triagem auditiva neonatal. Os equipamentos que realizam tais potenciais estão disponíveis tanto na rede privada como no Sistema Único de Saúde (SUS). Porém, há uma grande limitação e, conseqüentemente, uma subutilização de tais equipamentos para o diagnóstico de transtornos auditivos em diferentes populações, visto que tais aparelhos são fabricados e programados para utilizar

apenas os estímulos acústicos fornecidos pelo próprio fabricante. Assim, a ideia de desenvolver um dispositivo acessório nasceu da necessidade em possibilitar ao examinador a utilização de estímulos acústicos externos e diferentes daqueles fornecidos pelos fabricantes dos equipamentos já disponíveis. A proposta é que tal dispositivo funcione acoplado aos equipamentos já comercializados e, por meio de seu próprio *software*, seja possível inserir os novos estímulos, permitindo, além de avaliar o paciente com sons naturais, continuar utilizando os equipamentos já utilizados na rede privada e no sistema único de saúde. A partir daí, foi elaborada uma patente caracterizada por um dispositivo acessório para uso clínico com o intuito de aprimorar o diagnóstico da perda auditiva central em pacientes com microcefalia. Tal dispositivo representa a segunda inovação tecnológica deste trabalho.

Após a elaboração dos estímulos acústicos naturais e testes realizados em equipamentos-padrão, desbloqueados para fins de pesquisa, uma empresa foi contratada para transformação da patente do dispositivo em produto, assim como o desenvolvimento do *software*. Uma vez que o dispositivo em questão irá possibilitar a inserção de estímulos mais complexos na realização do exame, permitirá o entendimento acerca dos processos fisiológicos envolvidos na compreensão da fala e a melhora na precisão no diagnóstico auditivo/linguagem.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	56
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	60
2.1 Microcefalia, Desordens Auditivas e Potenciais Evocados Auditivos	60
2.2 Estímulos acústicos naturais de fala e sua importância na avaliação auditiva ...	75
2.3 Tecnologias disponíveis para a inserção e utilização de novos estímulos acústicos nos equipamentos-padrão	76
3 MÉTODOS	79
3.1 Desenvolvimento dos estímulos naturais de fala	79
3.2 Aquisição dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais com estímulos naturais de fala em crianças	79
4 RESULTADOS	85
4.1 Estímulos acústicos naturais de fala	85
4.2 Potenciais Evocados Auditivos Corticais com os estímulos naturais de fala /ba/ e /ma/	88
5 DISCUSSÃO	93
6 DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO ACESSÓRIO	99
6.1 Patente	99
6.2.1 Caracterização do sistema do dispositivo acessório	112
7 CONCLUSÃO	115
8 PERSPECTIVAS	116
9 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS DESTA PESQUISA INSERIDOS NO PROJETO MAIOR	117
9.1 Artigo: Permanent Multiprofessional Hearing Assessment Protocol for Children with Congenital Zika Virus Syndrome: from professional training to implementation in the public health system	117
PRODUÇÃO CIENTÍFICA SECUNDÁRIA	128
REFERÊNCIAS	129
APÊNDICES	140
Apêndice A – Capítulo de Tratado	141
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	142
Apêndice C – Protocolo da Ficha de Anamnese	146
Apêndice D - Solicitação de depósito de patente do dispositivo acessório	150
Apêndice E – Protocolo de avaliação auditiva permanente para crianças com a síndrome congênita do vírus da Zika	154
ANEXOS	156

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	157
Anexo B - Comprovante de submissão <i>Audiology & Neurotology</i>[®]	164
Anexo C – Comprovante de submissão <i>Journal of Global Health</i>[®]	164
Anexo D – Solicitação de depósito de patente	165
Anexo E - Comprovante de transferência de titularidade da Patente do apêndice D	169
Anexo F – Solicitação de depósito de Patente	170
Anexo G – Artigo 1: <i>Effect of antioxidant supplementation on the auditory threshold in sensorineural hearing loss: a meta-analysis</i>.....	173
Anexo H – Artigo 2: <i>Effect of caffeine on vestibular evoked myogenic potential: a systematic review with meta-analysis</i>	174
Anexo I – Artigo 3: <i>Dysphagia due to macroglossia in a patient with amyloidosis associated with multiple myeloma: A case report</i>	175
Anexo J – Capítulo de livro internacional: <i>Hearing loss at high frequencies and oxidative stress: a new paradigm for different etiologies</i>.....	176
Anexo L – Capítulo de livro internacional: <i>Suppression of Otoacoustic Emissions Evoked by White Noise and Speech Stimuli</i>.....	177
Anexo M – Aceites de capítulos de livros nacionais	178

1 INTRODUÇÃO

A microcefalia (do grego *mikrós*, pequeno + *kephalé*, cabeça) caracteriza-se pela redução do perímetro cefálico (PC) maior que 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média em comparação com amostras populacionais baseadas na idade e no sexo (PANG; ATEFY; SHEEN, 2008; HARRIS, 2013; VON DER HAGEN et al., 2014). A incidência mundial da microcefalia primária pode variar entre 1,2-150/100.000 nascidos vivos (PASSEMARD; KAINDL; VERLOES, 2013). Já a prevalência da microcefalia secundária é difícil de ser determinada, pois depende da fase em que o PC torna-se inferior ao parâmetro normal ao longo do crescimento da criança.

As principais causas da microcefalia são fatores genéticos, infecções intrauterinas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus - CMV, herpes simples, varicela zoster, vírus da zica, sífilis, vírus da imunodeficiência humana - HIV), danos cerebrais peri ou pós-natais, agentes teratogênicos (álcool, cocaína, drogas antiepiléticas, intoxicação por mercúrio, radiação), doenças maternas (hiperfenilalaninemia, anorexia nervosa materna), insuficiência extrema da placenta e craniossinostose (BESWICK; DRISCOLL; KEI, 2012; GODERIS et al., 2014; VON DER HAGEN et al., 2014; HARRIS, 2015; COSTELLO et al., 2016; LEAL et al., 2016). Devido à diversidade de fatores etiológicos, a investigação clínica deve ser minuciosa e iniciada por anamnese detalhada.

A microcefalia pode apresentar-se como sindrômica (malformações viscerais e/ou esqueléticas e/ou dismorfia facial) ou não sindrômica (comprometimento exclusivamente cerebral) (PASSEMARD; KAINDL; VERLOES, 2013; VON DER HAGEN et al., 2014). Frequentemente, a criança com microcefalia também apresenta incapacidades concomitantes, sendo a mais comum o atraso intelectual. Associado ao comprometimento neurológico, principalmente nos quadros mais graves, pode haver também acometimento da via auditiva central, incluindo o córtex auditivo, o que pode levar a Transtornos do Processamento Auditivo Central (TPAC) que manifestar-se-ão ao longo do desenvolvimento infantil (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2010). Atrasos das habilidades auditivas e de linguagem, além de dificuldades no acompanhamento escolar, são manifestações decorrentes desse comprometimento.

O diagnóstico dos TPAC é realizado com base em história clínica detalhada associada a testes comportamentais e eletrofisiológicos sensíveis e específicos

(AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2010). Os testes eletrofisiológicos desempenham importante papel como ferramentas que auxiliam não apenas o diagnóstico, mas são extremamente úteis para avaliar a evolução do paciente em tratamento, uma vez que as comparações intrasujeito são os melhores parâmetros na utilização destes potenciais (BELLIS; BELLIS, 2015).

Pelas recomendações do *Joint Committee on Infant Hearing* (THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2019), a condição de microcefalia passou a ser incluída como um indicador de risco para perda auditiva. As infecções congênitas são os principais fatores relacionados à microcefalia associada a perda auditiva. Tanto as TORCHS, que compreendem classicamente as infecções congênitas causadas pelo *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, citomegalovírus (CMV), vírus herpes simples (HSV) e o *Treponema pallidum* (sífilis), como o vírus da Zika, são agentes que na infecção intrauterina põem aquele recém-nascido na condição de risco para perda auditiva congênita ou tardia (LEAL et al., 2016).

Nestes casos, o mecanismo envolvido na gênese da perda auditiva é bastante variado, envolvendo desde danos às estruturas do órgão de Corti até às vias auditivas centrais, podendo levar a manifestações bastante variadas quanto à frequência e ao grau de perda auditiva. Ainda que não haja dano coclear, a própria condição de comprometimento das regiões subcortical e cortical cerebrais podem resultar em desordens centrais e, conseqüentemente, déficit no processamento auditivo central (BOSCARIOL et al., 2011). Desta forma, é possível haver surdez completa em indivíduos com a porção periférica da via auditiva normal, com exames de triagem auditiva normais, uma vez que o dano pode estar situado, primariamente, nas regiões auditivas do cérebro, córtex auditivo no lobo temporal e outras regiões relacionadas às habilidades auditivas (surdez central) (MUSIEK; LEE, 1998; GRIFFITHS, 2002; JOHNSON et al., 2005; MUSIEK; BARAN, 2007).

Os Potenciais Evocados Auditivos (PEAs) representam a atividade elétrica na via auditiva que é produzida ou estimulada (evocada) por sons (estímulos acústicos). Os sons que podem ser utilizados para eliciar os PEAs podem ser cliques, tons puros e até mesmo estímulos de fala (HALL III, 2006a). Segundo Kraus e colaboradores (1999), as principais aplicações clínicas dos PEAs são: (1) determinação do limiar de detecção do sinal acústico e (2) avaliação das integridades estrutural e funcional dos componentes neurais da via auditiva (KRAUS et al., 1985; LEGATT, 2015).

Os Potenciais Evocados Auditivos Corticais (PEACs) são potenciais gravados entre 50 e 300 ms. Por serem potenciais exógenos, são influenciados pelas características físicas do estímulo (intensidade, duração e frequência) (DUARTE et al., 2009) e quanto maior o grau de atenção do paciente maior a amplitude das ondas N_1 e P_2 (HALL III, 2006b). Estímulos tonais (*tone burst*), de duração mais longa, têm sido mais utilizados; no entanto, uma série de outros estímulos como vogal, sílaba, palavra e até frases podem ser usados (OPPITZ et al., 2015). Os PEACs verificam o processamento da informação em função do tempo e representam a atividade cortical relacionada à atenção, à memória e a habilidade de discriminação auditiva (OPPITZ et al., 2015).

Na avaliação auditiva por meio dos PEACs, é possível utilizar estímulos acústicos não verbais ou verbais. Tais estímulos apresentam composições diferentes e ativam a via auditiva de formas distintas. Enquanto os estímulos não verbais são compostos por frequências isoladas, os estímulos verbais correspondem a uma banda de frequências (STEINSCHNEIDER; LIÉGEOIS-CHAUVEL; BRUGGE, 2011). Desta forma, a depender do tipo de estímulo utilizado, a via auditiva, especialmente o córtex auditivo, é ativado de forma mais ou menos ampla (SAMSON et al., 2011).

Por meio de ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons, mostrou-se que regiões especializadas na análise dos sons de fala no hemisfério cerebral esquerdo são melhor avaliadas utilizando-se sons verbais; além disso, devido à grande plasticidade que o córtex cerebral detém, o desenvolvimento da via auditiva central depende mais da estimulação por sons do ambiente, destacando-se os sons da linguagem falada, que de mecanismos inatos (CARDON; CAMPBELL; SHARMA, 2012).

O desenvolvimento cortical é dependente da aprendizagem orientada por estímulos sensoriais; a ausência de tais estímulos desde o nascimento, como ocorre na surdez congênita, afeta o crescimento normal e a conectividade necessária para formar um sistema sensorial funcional, resultando em déficits no aprendizado da linguagem oral (KRAL; SHARMA, 2013; SHARMA et al., 2016).

O desenvolvimento do dispositivo acessório possibilitará um compartilhamento de dados entre grupos de pesquisas utilizando uma linguagem simples e não monopolizada pelos segmentos comerciais da área. Antes da construção do protótipo,

foi elaborada e solicitado o depósito da patente do dispositivo acessório via NIT-UFAL (Núcleo de Inovação Tecnológica – Universidade Federal de Alagoas).

De acordo com o exposto, o objetivo geral foi desenvolver estímulos acústicos naturais de fala e um dispositivo acessório para o diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia. Especialmente, objetivou-se desenvolver estímulos acústicos naturais de fala para evocar potenciais auditivos corticais, testá-los em crianças com microcefalia, criar o protótipo do dispositivo e caracterizar seu sistema.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão bibliográfica foi dividida em duas partes: a primeira parte aborda os temas microcefalia, desordens auditivas e potenciais evocados auditivos que resultaram na elaboração do capítulo 17 do TRATADO de ELETROFISIOLOGIA para a AUDIOLOGIA (Apêndice A); a segunda, versa sobre os estímulos acústicos utilizados na realização dos potenciais evocados auditivos de longa latência e as tecnologias disponíveis para a inserção destes estímulos.

2.1 Microcefalia, Desordens Auditivas e Potenciais Evocados Auditivos

MICROCEFALIA, DESORDENS AUDITIVAS E POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

*Klinger Vagner Teixeira da Costa
Mariana de Carvalho Leal
Pedro de Lemos Menezes*

1. INTRODUÇÃO

A microcefalia tornou-se motivo de grande preocupação clínica e epidemiológica com a identificação do aumento do número de recém-nascidos com microcefalia a partir de agosto de 2015, no Brasil, chegando ao final do ano como grande epidemia, sendo declarada pela Organização Mundial de Saúde, em fevereiro de 2016, como uma situação de Emergência em Saúde Pública¹.

Anteriormente, um evento pouco frequente, com média anual, no Brasil, de 164 notificados/ano, pelo SINASC, e em 2015 esse número aumentou em nove vezes, totalizando 1608 casos notificados, sendo a maioria deles (71%) no Nordeste do Brasil². Esse número de notificação foi crescente até início de 2016, havendo em junho de 2016, 8165 casos notificados, 1638 confirmados, 3466 excluídos e 3061 ainda permaneciam sob investigação³. A suspeita da relação dessa epidemia com a infecção congênita pelo vírus da Zika (ZIKV) foi levantada desde o início das observações, e confirmada posteriormente por meio da identificação do vírus no líquido amniótico de fetos com microcefalia, além de estudos de histopatologia e caso-controle^{4,5}.

A partir de então, vivenciando esse novo momento do que hoje conhecemos como a Síndrome Congênita do Vírus da Zika (SCZV), a microcefalia é reconhecida como o espectro clínico talvez mais severo dessa síndrome que está sendo desvendada.

As diversas manifestações clínicas relacionadas a essa nova entidade ainda estão sendo descritas, assim como manifestações audiológicas.

O presente capítulo propõe abordar os aspectos específicos das desordens auditivas e do potencial evocado auditivo em crianças com microcefalia, apesar de ter sido motivado pela epidemia atribuída à SCZV, estendemos essa análise à microcefalia de forma geral com suas variadas etiologias, reconhecendo que se trata de um aspecto clínico amplo, representando situações bastante heterogêneas.

2. MICROCEFALIA

A microcefalia (do grego *mikrós*, pequeno + *kephalé*, cabeça) caracteriza-se pela redução do perímetro cefálico (PC) maior que 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média em comparação com amostras populacionais baseadas na idade e no gênero⁶⁻⁸. Quando o PC está reduzido além de 3 DP, a microcefalia configura-se como grave (Figura 1)⁸. Pode ser classificada em:

- *primária* (microcefalia vera): o PC encontra-se reduzido ao nascimento⁹;
- *secundária*: o PC é normal ao nascimento, mas ao longo do crescimento da criança o crânio não cresce na mesma proporção, e o PC passa a ficar abaixo do percentil secundário¹⁰.

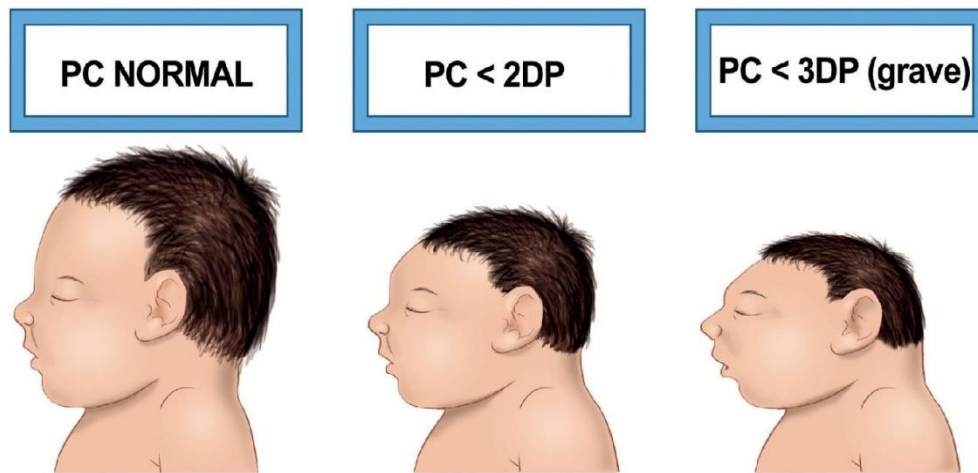


Figura 1 - Microcefalia de acordo com a medida do perímetro cefálico (PC).

A incidência mundial da microcefalia primária pode variar entre 1,2-150/100.000 nascidos vivos¹¹. Já a prevalência da microcefalia secundária é difícil de ser determinada, pois depende da fase em que o PC se torna inferior ao parâmetro normal ao longo do crescimento da criança.

As principais causas da microcefalia são fatores genéticos, infecções intrauterinas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus [CMV], herpes simples, varicela-zóster, vírus da Zika, sífilis, HIV), danos cerebrais peri ou pós-natais, agentes teratogênicos (álcool, cocaína, drogas antiepilépticas, intoxicação por mercúrio, radiação), doenças maternas (hiperfenilalaninemia, anorexia nervosa materna), insuficiência extrema da placenta e craniossinostose^{8,12-16}. Devido à diversidade de fatores etiológicos, a investigação clínica deve ser minuciosa e iniciada por anamnese detalhada.

A microcefalia não é uma doença, mas um sinal clínico que traduz uma condição em que há comprometimento em processos importantes do crescimento cerebral, como proliferação de células progenitoras, diferenciação e morte celulares¹⁷. Clinicamente, pode apresentar-se como sindrômica (malformações viscerais e/ou esqueléticas e/ou dismorfia facial) ou não sindrômica (comprometimento exclusivamente cerebral)^{8,11}. Frequentemente, a criança com microcefalia também apresenta incapacidades concomitantes, em que a mais comum é o atraso intelectual.

O impacto da microcefalia na inteligência já está bem estabelecido; embora a maioria das crianças com

PC abaixo da média entre 2 e 3 DP tenha cognição normal, as chances de retardo mental aumentam, acentuadamente, em crianças com PC reduzido a 3 ou mais DP abaixo do normal¹⁸. Neste contexto, observa-se que a depender do grau de microcefalia, o impacto na cognição pode variar e haver quadros subclínicos expressos tardiamente. Outras repercussões clínicas neurológicas podem estar presentes, dependendo principalmente do fator causal; nos casos da microcefalia relacionada à SCZV, um quadro neurológico bastante grave tem sido descrito, sendo as manifestações mais encontradas a epilepsia, irritabilidade, hipertonia com sinais piramidais e extrapiramidais, disfagia, atraso no desenvolvimento motor, entre outras alterações como as oculares, ortopédicas como a artrogripose também fazendo parte da síndrome^{19,20}.

Relacionado a esse comprometimento neurológico, principalmente nos quadros clínicos mais graves, pode haver também acometimento da via auditiva central, incluindo o córtex auditivo, o que pode levar a Transtornos do Processamento Auditivo Central (TPAC) que se manifestarão ao longo do desenvolvimento infantil. Atrasos das habilidades auditivas e de linguagem, além de dificuldades no acompanhamento escolar, são manifestações decorrentes desse comprometimento. Essas crianças, muitas vezes, são consideradas “normais” pelos métodos de triagem auditiva, já que a porção periférica do sistema auditivo está íntegra²¹. Porém, alguns fatores relacionados à microcefalia, como as causas infecciosas principalmente,

também podem cursar com lesão auditiva periférica que serão mais bem detalhados a seguir.

3. DESORDENS AUDITIVAS

Pelas recomendações do *Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)*²², a condição de microcefalia especificamente não é incluída como um indicador de risco de perda auditiva, mas pode ser considerada pelo critério de anomalias craniofaciais. No entanto, as infecções congênicas (TORCHS), que são um dos principais fatores etiológicos relacionados à microcefalia, especialmente o CMV devido ao risco de perda auditiva tardia, são incluídas como indicadores de risco e por isso devem seguir a recomendação para a avaliação audiológica diferenciada em todos os aspectos da triagem, diagnóstico e acompanhamento. Recentemente, em 2016, um estudo evidenciou a perda auditiva SN como uma manifestação da SCZV sugerindo a inclusão de mais esse agente no rol das infecções congênicas como indicador de risco de perda auditiva¹⁴.

As desordens auditivas podem ser observadas por meio do atraso de linguagem, presente em cerca de 33% das crianças com microcefalia¹⁶. A depender do fator etiológico e do grau de severidade, a criança pode nascer e apresentar exames de triagem auditiva normais²¹. Mangunatmadja et al. estudaram 194 crianças, na Indonésia, com diagnóstico de microcefalia e perda auditiva, por meio de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e observaram que 58% eram de grau moderado a profundo²³. No Brasil, ainda não há dados sobre a prevalência da perda auditiva nesta população.

As infecções congênicas são os principais fatores relacionados à microcefalia associada à perda auditiva. As TORCHS, que compreendem classicamente

toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV), herpes simples (HSV), *Treponema pallidum* (sífilis) além de outras infecções como o vírus da Zika, que foi incorporado recentemente, ainda ocupam lugar de destaque como um dos principais fatores de risco de perda auditiva na infância. A infecção congênita pelo CMV é uma das mais importantes, por estar relacionada à perda auditiva com mais frequência do que nas outras infecções em casos sintomáticos e mesmo nos assintomáticos. A identificação da infecção congênita, bem como da perda auditiva, pode ser ao nascimento, na infância ou até mesmo anos mais tarde.

Nos pacientes com etiologia relacionada a infecções congênicas, o mecanismo envolvido na gênese da perda auditiva é bastante variado, envolvendo desde danos às estruturas do órgão de Corti até às vias auditivas centrais, podendo levar a manifestações bastante variadas quanto à frequência e ao grau de perda auditiva (Tabela 1).

A patologia da surdez relacionada ao CMV ainda não é totalmente conhecida. Estudos em ossos temporais demonstram inflamação, edema na cóclea e gânglio espiral, antígenos virais no gânglio espiral, órgão de Corti, escala média e membrana de Reissner²⁴. Ainda não está bem esclarecido se as alterações encontradas são devidas ao efeito direto do vírus ou a resposta imune do hospedeiro. O mecanismo relacionado à progressão e flutuação também não está ainda bem elucidado.

Hipóteses têm sido levantadas implicando a reativação viral e reação inflamatória localizada²⁵. Na rubéola congênita, o vírus causa a morte de células no órgão de Corti e na estria vascular, desencadeando alterações na endolinfa²⁶. Em crianças com infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*, a forma cística do parasito pode ser encontrada na estria vascular, no ligamento espiral, na mácula sacular e no canal auditivo interno; porém, não se observa reação inflamatória nestes sítios

Tabela 1 – Causas virais de perda auditiva congênita.*

Etiologia	Tipo de PA	Grau de PA	Incidência de PA
CMV	PASN bilateral, progressiva, unilateral (assintomática)	Severa a profunda	6-23% se assintomática 22-65% se sintomática
Rubéola	PASN bilateral	Leve a severa	12-20%
Herpesvírus Simples	PASN bilateral ou unilateral	Moderada a profunda	< 33%
ZIKV	PASN bilateral ou unilateral	Leve a profunda	5,8%

*Adaptada de Cohen et al.²⁴ PA: Perda auditiva; PASN: Perda auditiva sensorioneural.

e acredita-se que a perda auditiva é secundária à meningoencefalite pós-natal pelo parasito²⁷. Em relação à infecção pelo *Herpes simplex* não há definição exata da fisiopatologia da perda auditiva²⁸; na infecção pelo *Treponema pallidum* (sífilis) ocorre endarterite obliterante e a perda auditiva normalmente é profunda²⁹. Nos casos de infecção congênita pelo vírus da Zika, a fisiopatologia da perda auditiva ainda não está esclarecida, tendo sido encontrada em 5,8% dos pacientes que apresentam a SCZV com microcefalia, assim como em infecções por outros vírus, a perda pode ser tardia, porém estudos prospectivos com essa população ainda estão em andamento para se conhecer melhor os possíveis danos relacionados a essa infecção¹⁴.

Todos esses agentes relacionados a infecções congênicas intrauterinas, principalmente quando ocorre precocemente durante a gestação podem estar associados à microcefalia. Assim, ainda que não haja dano coclear, a própria condição de comprometimento das regiões subcortical e cortical cerebrais podem resultar em distúrbios centrais e déficit no processamento auditivo central³⁰. Desta forma, é possível haver surdez completa em indivíduos com a porção periférica da via auditiva normal, uma vez que o dano pode estar situado, primariamente, nas regiões auditivas do cérebro, córtex auditivo no lobo temporal e outras regiões relacionadas às habilidades auditivas (surdez central)³¹⁻³³.

O acompanhamento dessas crianças com atenção especial ao desenvolvimento das habilidades auditivas e de linguagem, além da avaliação audiológica periódica, é fundamental na tentativa de diagnosticar e intervir precocemente reabilitando essas crianças de forma multidisciplinar.

O diagnóstico dos TPAC é realizado com base em história clínica detalhada associada a testes comportamentais e eletrofisiológicos sensíveis e específicos³⁴. Os testes eletrofisiológicos desempenham um papel importante como ferramentas que auxiliam não apenas para o diagnóstico topográfico e o grau da lesão, mas são extremamente úteis para avaliar a evolução do paciente em tratamento, uma vez que as comparações intrassujeitos são os melhores parâmetros no uso destes potenciais³⁵.

4. POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

A avaliação audiológica através dos métodos subjetivos, de crianças com microcefalia devido ao comprometimento neurológico que apresentam, torna-se muito mais difícil e, assim, os PEA tem

utilidade ainda maior no estabelecimento dos limiares auditivos.

Os PEA representam a atividade elétrica na via auditiva, que é produzida ou estimulada (evocada) por sons (estímulos acústicos). Os sons que podem ser utilizados para eliciar os PEA podem ser cliques, *tone bursts* e até mesmo estímulos de fala³⁶. Segundo Kraus et al., as principais aplicações clínicas dos PEA são: determinação do limiar de detecção do sinal acústico e avaliação das integridades estrutural e funcional dos componentes neurais da via auditiva³⁷.

A nomenclatura utilizada para classificar os PEA normalmente se baseia no tempo de latência em que as ondas dos potenciais surgem após o estímulo dado. Porém, alguns potenciais ainda são designados de acordo com as estruturas anatômicas que os geram (p. ex., Eletrococleografia, Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico). Assim, os potenciais são classificados de acordo com suas latências em: curta (Eletrococleografia – EcoG, PEATE, Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável), média (PEAML) e longa (PEALL, P300, *Mismatch Negativity* – MMN).

A possibilidade de avaliar a via auditiva através dos diferentes potenciais evocados nos permite identificar o provável local da lesão, sendo um recurso diagnóstico extremamente útil para a definição do topodiagnóstico, somando-se a esses métodos os exames de imagem, principalmente a ressonância nuclear magnética (RNM) para a avaliação do comprometimento central, que darão subsídios para os diagnósticos anatômico e funcional da perda auditiva, essenciais para um tratamento e prognóstico adequados.

4.1. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

Dos potenciais evocados auditivos, os componentes (ondas) de curta latência são os de maior aplicabilidade clínica; são fáceis de gravar, não são afetados por anestésicos, sedativos, anticonvulsivantes ou sono^{38,39}.

Na população considerada com indicador de risco de perda auditiva, o PEATE tem sua importância desde a triagem auditiva, com o PEATE no modo automático, passando pelo diagnóstico para a avaliação de limiar por frequência específica, assim como para avaliar a integridade da via auditiva.

Pelos motivos já citados, a análise clínica do PEATE é baseada nas latências das ondas I, III e V, e dos intervalos I-III, III-V e I-V (Figura 2). A diferença

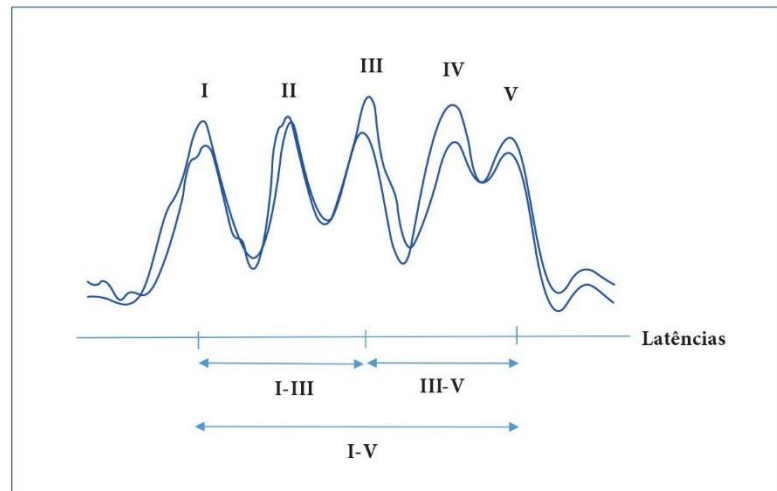


Figura 2 – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

dos intervalos entre as orelhas e a relação da amplitude das ondas V e I (V/I) são dados a serem considerados para elaborar diagnósticos⁴⁰. Na criança, as ondas do PEATE refletem o amadurecimento da via auditiva; as latências das ondas I, III e V diminuem em função da idade, e o processo de amadurecimento se completa em torno dos 18 meses de idade³⁹. O processo de mielinização do tronco encefálico, crescimento axonal, aumento do diâmetro axonal, desenvolvimento de propriedades dendríticas centrais, formação de conexões sinápticas centrais, melhora da eficiência sináptica, sincronização e bloqueio de fase do sistema auditivo podem ser observados, eletrofisiologicamente, por meio das mudanças em alguns parâmetros avaliados no PEATE. A diminuição da latência do limiar da onda I indica melhora no processamento periférico do estímulo auditivo; as alterações de amadurecimento das ondas subsequentes (aumento na amplitude, diminuição das latências e dos intervalos interpicos) refletem uma organização sináptica na via auditiva do tronco encefálico³⁹.

É importante destacar que essas crianças devem ser acompanhadas com reavaliações periódicas, nos casos dos que apresentaram exame alterado para avaliar a evolução, assim como nos que não apresentaram alteração na triagem auditiva com o objetivo também de diagnosticar perda tardia.

As alterações observadas nos parâmetros (amplitude de onda, latência de ondas e de intervalos interpicos) dos componentes do PEATE em crianças

com comprometimento do sistema nervoso central são variadas. Normalmente, as latências da onda I e do intervalo interpicos I-III se encontram normais uma vez que a porção periférica da via auditiva encontra-se preservada na microcefalia isolada⁴¹. Em relação à onda V, pode haver aumento da latência⁴¹, redução da amplitude⁴² ou até mesmo sua ausência³⁸. O aumento da latência do intervalo I-V é a alteração mais comum³⁹ e pode ocorrer devido ao aumento da latência do intervalo III-V, que representa o segmento da via auditiva na porção mais alta do tronco encefálico^{41,43,44}. Entretanto, o aumento da latência do intervalo I-V deve ser analisado dentro dos parâmetros já definidos, de acordo com a idade da criança⁴⁵. Pode ser observada também redução na relação V/I⁴².

4.2. Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

Os PEAML têm como finalidade dar continuidade à avaliação da função eletrofisiológica da via auditiva em níveis mais altos, chegando à região cortical. A principal contribuição dos PEAML se dá na avaliação do processamento auditivo central, uma vez que este potencial representa o segmento da via auditiva desde o tálamo até o córtex auditivo.

Os PEAML consistem em uma sequência de 3 ondas positivas (Po, Pa e Pb) e 3 ondas negativas (Na, Nb e Nc)⁴⁶. As ondas mais consistentes são Na, Pa, Nb e Pb que ocorrem no intervalo de 10 a 50 ms³⁸ e

atingem os padrões adultos por volta dos 8-10 anos de idade (Figura 3)⁴⁷.

A origem anatômica de cada onda está na porção profunda do córtex auditivo, e as evidências indicam que cada onda se origina nos seguintes segmentos anatômicos^{48,49}:

- ondas Na – Estruturas subcorticiais com participação importante do colículo inferior e do corpo geniculado medial;
- onda Pa – Região posteromedial do giro de Heschl;
- onda Nb – Giro de Heschl (córtex primário);
- onda Pb – Giro de Heschl ou córtex auditivo secundário.

A onda Pa é, normalmente, a mais robusta do PAML e é comparável, neste aspecto, com a onda V do PEATE³⁷. Sua latência é de cerca de 30 ms, e seu pico é igual ao do adulto por volta dos 8 anos de idade^{50,51}. Sofre redução em pacientes com lesão de lobo temporal se comparada com a onda gerada do hemisfério normal⁵².

A latência da onda Pb se aproxima de 50 ms e, algumas vezes, é considerada como sendo a primeira onda (P1) dos PEALL^{38,47,48}. A onda Pb também é considerada uma componente “pré-atencional”, uma vez que sofre influência do grau de atenção do paciente durante o exame. Está presente em menos de 50% de adultos normais e, em crianças, normalmente somente após os 4 anos de idade; quando presente,

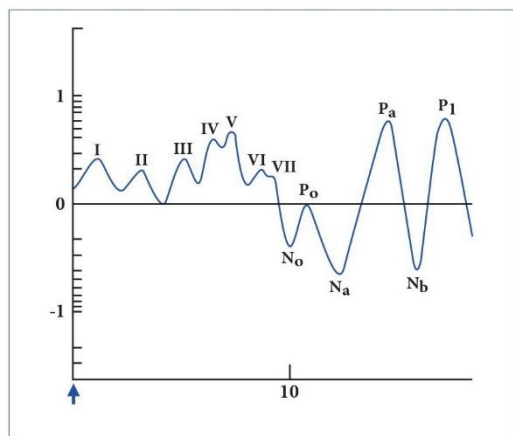


Figura 3 – Potencial Evocado Auditivo de Média Latência.

pode-se extrapolar a avaliação além do córtex auditivo primário para o secundário, área importante na linguagem^{47,49}.

Na prática clínica, o registro e a análise dos PEAML geralmente se concentram em torno do complexo Na-Pa, uma vez que as ondas Nb e Pb são inconstantes em crianças com menos de 4 anos de idade⁵³. Em crianças, para a aquisição de uma Pa estável, os cliques são utilizados numa taxa menor que no adulto. Em relação ao lado da orelha estimulada, o complexo Na-Pa é semelhante para ambos os lados, enquanto a Pb é mais consistente quando o estímulo é binaural ou na orelha direita. A medida de latência interpicos Na-Pa é parâmetro relevante na avaliação da via auditiva entre a parte alta do tronco encefálico e o córtex auditivo⁴⁹. Outro parâmetro utilizado é a comparação inter-hemisférica da diferença nas amplitudes do complexo Na-Pa, ipsi e contralateralmente.

Enquanto o PEATE não sofre influência do sono ou de drogas sedantes, o mesmo não ocorre com os PEAML, pois sofre influência do *status* do sistema reticular ativador ascendente, que tem participação na origem da onda Pb⁵⁴. A obtenção dos PEAML em lactentes e crianças pequenas é confiável desde que o paciente se encontre desperto ou em sono leve^{54,55}.

A associação da realização do PEATE com PEAML possibilita avaliar a via auditiva desde o nervo acústico até as porções subcorticiais e corticais relacionadas ao processamento auditivo^{53,56}; ambos podem ser gravados já na criança com 38 semanas de idade gestacional e “facilmente” gravados após os 2 meses de idade⁴⁹. Em bebês, a onda Na é a componente mais consistente^{57,58}.

Luo et al.⁴⁹ estudaram 93 crianças com idades desde 1 semana até 3 anos; os autores observaram que a gravação dos PEAML é perfeitamente possível nesta faixa etária e quando associados ao PEATE, há aumento da sensibilidade no diagnóstico neurofisiológico. Concluíram que com o aumento da idade pode haver aumento da latência interpicos Na-Pa, bilateralmente, decorrente do aumento da distância da via auditiva em paralelo ao crescimento cefálico. As anormalidades podem ser observadas quando há o desaparecimento ou atrasos nas latências das ondas ou dos intervalos interpicos.

Em crianças com diagnóstico de microcefalia, a avaliação auditiva merece mais atenção nas áreas que envolvem a porção mais alta do tronco encefálico até o córtex cerebral. Como os PEAML avaliam a via auditiva desde o tálamo até o córtex auditivo, o diagnóstico

pode ser complementado à medida que forem refeitos ao longo do crescimento e do desenvolvimento da criança. Uma vez que o melhor parâmetro para esses potenciais é a avaliação intrassujeitos, podem ser utilizados para acompanhar a maturação da via auditiva e observar o impacto das intervenções de reabilitação auditiva empregadas.

4.3. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência

Os PEALL são gravados após 50 ms do estímulo dado; baseando-se no tempo de latência em que as ondas surgem após o estímulo, os PEALL podem ser divididos em:

- ❑ PEALL propriamente ditos – acima de 50 e abaixo de 300 ms;
- ❑ P300 ou P3 – em torno de 300 ms;
- ❑ *Mismatch Negativity* (MMN) – entre 100 e 300 ms.

4.3.1. Potenciais evocados auditivos de longa latência

Os PEALL são potenciais corticais gravados entre 50 e 300 ms. Por serem potenciais exógenos, são influenciados pelas características físicas do estímulo (intensidade, duração e frequência)⁵⁹ e quanto maior o grau de atenção do paciente, maior a amplitude das

ondas N1e P2⁴⁷. Estímulos tonais, de duração mais longa, têm sido mais utilizados (*tone burst*); no entanto, uma série de outros estímulos como vogal, sílaba, palavra e até frases podem ser usados⁶⁰. Consistem de duas ondas positivas (P2) e duas ondas negativas (N1 e N2) (Figura 4).

A origem anatômica de cada onda está nos seguintes segmentos anatômicos⁶¹:

- ❑ onda P1 – Giro de Heschl ou córtex auditivo secundário;
- ❑ onda N1 – Lobo frontal;
- ❑ onda P2 – Giro temporal superior anterior;
- ❑ onda N2 – Regiões supratentoriais incluindo o córtex frontal.

A onda P1 está presente em todas as idades e representa o biomarcador da atividade do córtex auditivo em termos de sensação auditiva⁶². O amadurecimento das ondas ocorre em tempos distintos em função da idade; em crianças, somente por volta dos 3-6 anos de idade surge uma onda P2 semelhante ao adulto e N2 robusta. A onda N1 só é observada após os 3 anos de idade quando se utiliza baixa taxa de sinal⁴⁷.

Os PEALL verificam o processamento da informação em função do tempo e representam a atividade cortical relacionada à atenção, à memória e a habilidades de discriminação auditiva⁶⁰. Entretanto, para diagnósticos que envolvem doenças do sistema nervoso central, os resultados do PEALL devem ser

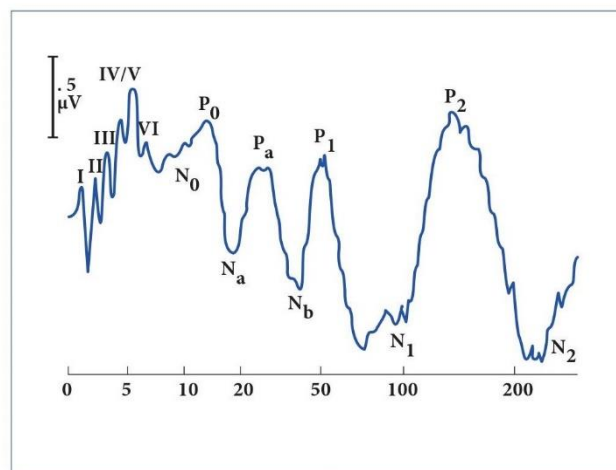


Figura 4 – Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência.

associados à avaliação comportamental e a exames de imagem⁶³.

Em crianças, os estudos se concentram em populações de bebês prematuros. Assim como os bebês com diagnóstico de microcefalia, bebês prematuros fazem parte de grupo de risco de déficits auditivos e outras anormalidades⁶⁴. Fellman et al. observaram em bebês prematuros diminuição da amplitude da onda N₂ em relação ao grupo-controle sugerindo haver maior risco de distúrbios cognitivos. A realização dos PEALL em crianças com diagnóstico de microcefalia é relevante, ao passo que estes potenciais possibilitam estadiar a condição eletrofisiológica auditiva no nível cortical que por sua vez necessitará ser monitorada ao longo do crescimento e do desenvolvimento infantil. Além disso, podem ser utilizados para avaliar a efetividade do treinamento auditivo com sons de fala em crianças com DPAC⁶⁵, que é representada por aumento da amplitude do complexo N1-P2⁶⁶. Nas crianças com comprometimento neurológico importante e crianças na primeira infância, os testes de avaliação do processamento auditivo central não podem ser feitos com confiabilidade, a avaliação da resposta eletrofisiológica através do potencial cortical é a alternativa de acessar de alguma forma essa resposta em nível central.

4.3.2. P300

O P300 é um potencial cognitivo também conhecido como P3; é um potencial evocado auditivo considerado de longa latência composto por uma onda positiva que ocorre em torno de 300ms após o estímulo dado (Figura 5). É gerado por conexões

aferentes e eferentes, entre o tálamo e o córtex temporoparietal e o córtex pré-frontal, e do tálamo para o hipocampo e região límbica, com a participação da formação reticular, o que explica que a detecção, a sensação e a discriminação do estímulo utilizado no exame dependem do estado de alerta e atenção do paciente⁶⁷. Em relação a sua maturação, ao nascimento se encontra por volta de 500 ms e somente por volta de 15-17 anos de idade é que se encontra em torno de 300 ms^{68,69}.

É um potencial endógeno, cognitivo e que independe, diretamente, das características físicas do estímulo utilizado⁷⁰. Para que haja o registro da onda deste potencial, faz-se necessária a discriminação de um estímulo auditivo raro, acompanhado por outro estímulo frequente de mesma modalidade e características físicas diferentes (paradigma *oddball*), que significa o reconhecimento de uma mudança no estímulo auditivo por parte do indivíduo⁵⁹.

É possível utilizar uma variação do paradigma *oddball*, que é composto por três estímulos, frequente, raro e “de distração”, capaz de modificar a resposta e resultar no surgimento de dois componentes, P3a e P3b. O P3a é “automático”, independe do nível de atenção, surge antes (cerca de 250 ms) e com amplitude menor que P3; o P3b, mais tardio (cerca de 350 ms), ocorre quando o indivíduo discrimina “ativamente” os estímulos. Como o nível de atenção é um fator limitante para a realização do P300 convencional em crianças, a análise passa a ser do P3a (resposta P300 passiva)⁷¹.

O estudo do P300 em crianças com diagnóstico de microcefalia pode ser exemplificado por meio de pesquisas com crianças com Transtornos do Espectro

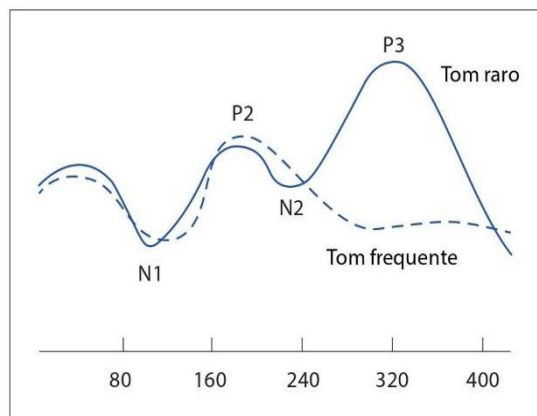


Figura 5 – P300 (P3).

Alcoólico Fetal (TEAF), em que a microcefalia pode fazer parte do quadro clínico em graus variados^{72,73}. Gerhold et al., ao estudarem 35 crianças em idade escolar (18 com exposição pré-natal severa ao álcool e 17 controle), observaram que as crianças com TEAF apresentaram latência aumentada e amplitude diminuída da onda do P300⁷⁴. Crianças com TEAF, com perímetro cefálico normal ou reduzido, são consideradas de risco de perda auditiva e devem ser acompanhadas, periodicamente, ao longo do processo de maturação da via auditiva através dos potenciais evocados auditivos, tendo o P300 a importância em avaliar a cognição.

Em crianças com DPAC, o P300 além de ter seu papel diagnóstico, pode ser utilizado para avaliar o progresso do paciente durante o treinamento auditivo⁷⁵. Observam-se redução da latência e aumento da amplitude da onda do P300 ao longo do treinamento auditivo decorrentes de alterações neurofisiológicas que se devem à plasticidade neuronal do sistema nervoso central⁷⁵⁻⁷⁷.

4.3.3. Mismatch Negativity: (COGNITIVO)

O Mismatch Negativity (MMN) é um potencial cognitivo que se caracteriza por uma onda negativa que surge após P2, entre 100 e 300 ms⁷⁸, com latência e amplitude variáveis a depender do estímulo utilizado (Figura 6)⁷⁹⁻⁸¹. A forma mais típica de se registrar o MMN é por meio do paradigma *oddball*^{78,82,83} e suas variações que se caracterizam pela inserção de vários tipos de estímulos diferentes. Reflete um processo automático de detecção de mudanças que não requer atenção, consciência ou resposta comportamental⁸¹.

Segundo Hall³⁶, o MMN é, provavelmente, a medida objetiva mais acurada do processamento auditivo no sistema nervoso central.

Os centros anatômicos geradores do MMN estão distribuídos nos lobos temporais (córtex primário e secundário) e nos lobos frontais, predominantemente o direito, formando um complexo de conexões neurais responsável por grande parte do processamento auditivo central³⁶.

Dentre os potenciais de longa latência, o P300 e o MMN são os mais utilizados no propósito de estudar as DPAC. Ao passo que o P300 depende da atenção do paciente, em crianças o MMN assemelha-se ao do adulto por volta dos 4 meses de idade⁸⁰ e se destaca como uma ferramenta viável em Pediatria por não depender do nível de atenção da criança nem sofrer interferência do sono⁸⁴. Outra característica que merece destaque no MMN é a boa correspondência entre o limiar em que este é eliciado e o limiar de discriminação comportamental⁸⁵.

Sua importância vai além do diagnóstico das DPAC, pois é uma ferramenta importante no estudo da maturação neurofisiológica no sistema auditivo central ao longo da terapia de treinamento auditivo^{86,87}. Em Pediatria, os estudos se concentram em crianças com dislexia⁸⁸⁻⁹⁰ e com espectro autista que, frequentemente, se apresentam com prejuízo na habilidade de comunicação por haver comprometimento no processamento simultâneo das características do som, conteúdo e informação contextual⁹¹; nas crianças autistas com comprometimento linguístico, observa-se aumento considerável da latência da onda^{92,93}. Em crianças com DPAC, observa-se redução da amplitude do MMN⁹⁴.

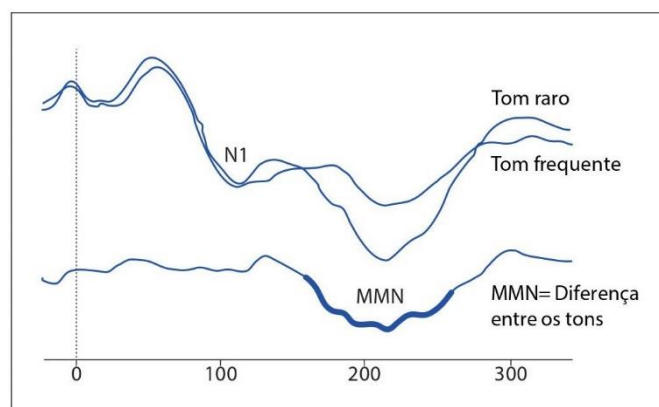


Figura 6 – Mismatch Negativity (MMN).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico da microcefalia e o impacto nas múltiplas funções motoras e sensoriais de cada paciente são um desafio que requer uma avaliação multidisciplinar e contínua, pois são inúmeras as limitações que passam a ser constatadas ao longo do crescimento e do desenvolvimento infantil.

Ultrapassar a barreira do diagnóstico morfológico e, de fato, estabelecer um diagnóstico funcional embasado na condição neurofisiológica é de extrema valia para se conseguir propor terapias de reabilitação. Com a epidemia da infecção pelo vírus da Zika no Brasil em 2015, um novo quadro passou a ser descrito na história da microcefalia; em paralelo com a epidemia de Zika, passou-se a observar aumento nos casos de bebês com microcefalia em diversos estados do país.

Ao passo em que a associação causal entre a “possível” infecção congênita pelo vírus da Zika e a microcefalia era confirmada, o comprometimento auditivo nestes bebês era e ainda permanece um campo nebuloso, sendo necessários estudos para o conhecimento mais detalhado a respeito das características da perda auditiva, da evolução e, principalmente, do topodiagnóstico. O fato é que a discussão sobre audição e microcefalia deve ser considerada num contexto teórico em que escutar/entender são ações eminentemente cerebrais que se alinham à cognição juntamente com outras funções centrais. Os PEA, embora classificados de acordo com o tempo de latência de suas ondas, representam em termos neurofisiológicos a condição funcional da via auditiva desde a porção mais periférica até o córtex cerebral. A avaliação auditiva de bebês com microcefalia por meio apenas das Otoemissões Acústicas (OEA) e do PEATE passa a ser extremamente limitada para um diagnóstico auditivo real; o estudo dos demais PEA nesta população passa a ser indispensável e urgente na perspectiva de compreender a melhor forma de empregá-los, de seus parâmetros e, assim, elaborar terapias futuras para uma geração de bebês cujas limitações ainda estão por vir. Os potenciais de média e longa latências ganham espaço neste conjunto; como em crianças os níveis de atenção e de sono passam a ser fatores limitantes no estudo destes potenciais, o estudo da onda P3a e do MMN se destacam por não sofrerem tais limitações.

Os PEA podem ser eliciados por meio de diversos estímulos acústicos e o uso de estímulos de fala parece ser o caminho mais fisiológico para dimensionar a condição auditiva. Na evolução da utilização

dos diversos tipos de estímulos para eliciar o MMN, observa-se que tais estímulos passaram de simples para complexos, de artificiais para naturais, de não linguísticos para linguísticos, e têm sido estudados de forma associada com outros tipos de estímulos (p. ex., visual e somatossensorial) através da ressonância magnética funcional (RNMf). Assim, a realização de forma associada dos PEA com outras tecnologias promete fornecer um diagnóstico integrado nos diversos distúrbios relacionados ao sistema nervoso central.

No tocante à microcefalia, devido aos vários graus de comprometimento do sistema nervoso central, especialmente na microcefalia secundária, quando o perímetro cefálico é normal ao nascimento, o grau de suspeição por parte da equipe para distúrbios auditivos deve ser ainda maior, pois o quadro pode ser silencioso e tardio; o acompanhamento destas crianças deve ser realizado por meio de reavaliações periódicas com PEA utilizando o parâmetro intrassujeitos para entender o processo de maturação da via auditiva.

Assim, os PEA surgem como ferramenta indispensável que propiciará melhor compreensão do enigma das desordens auditivas na condição da microcefalia e suas múltiplas apresentações, merecendo ampla apreciação dos seus “potenciais”.

6. REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Feb 1, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/#> (accessed March 3, 2016).
2. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016; 25(4):701-12.
3. Brasil Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico n.32 – Semana Epidemiológica 25/2016 – Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. 2016. http://combataedes.saude.gov.br/images/pdf/informe_microcefalia_epidemiologico_32.pdf (accessed July 4, 2016).
4. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:653-60.

5. Araújo TVB, Rodrigues LC, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Melo APL et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:1356-63.
6. Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist*. 2008; 14(3):181-91.
7. Harris SR. Congenital idiopathic microcephaly in an infant: congruence of head size with developmental motor delay. *Dev Neurorehabil* [Internet]. 2013; 16(2):129-32. Available from: <https://access.bibl.uval.ca/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=23477466&lang=fr&site=ehost-live>
8. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014; 56(8):732-41.
9. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Am Acad Neurol* [Internet]. 2009; 73:887-97. Available from: <https://www.aan.com/pressroom/home/getdigitalasset/8479>
10. Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MHEPD, Wright I. Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and Associated Growth Changes. *Pediatrics* [Internet]. 2009; 124(2):590-5. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2784>
11. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2013, p. 129-41.
12. Beswick R, Driscoll C, Kei J. Monitoring for post-natal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. *Ear Hear* [Internet]. 2012; 33(6):745-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955247>.
13. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2014; 134(5):972-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349318>.
14. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep 2; 65(34):917-9. doi: 10.15585/mmwr.mm6534e3.
15. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2016 Jun 1; 94(6):406-406A. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/6/16-176990/en/>
16. Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam physician* [Internet]. 2015; 61(8):680-4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4541430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Barkovich A., Kuzniecky RI, Jackson G., Guerrini R, Dobyns W. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005; 65(12):1873-87.
18. Dolk H. The Predictive Value of Microcephaly During the First Year of Life for Mental Retardation at Seven Years. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 33:974-83.
19. Microcephaly Epidemic Group. Microcephaly in infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22:1090-3. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/16-0062_article
20. van der Linden V; Rolim Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragão MFVV, Brainer-Lima AM et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016; 354:i3899 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i3899>
21. Johnson JL, White KR, Widen JE, Gravel JS, James M, Kennalley T et al. A Multicenter Evaluation of how Many Infants with Permanent Hearing Loss Pass a Two-Stage Otoacoustic Emissions/Automated Auditory Brainstem Response Newborn Hearing Screening Protocol. *Pediatrics*. 2005; 116(3):663-72.
22. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007; 120:898-921.
23. Mangunatmadja I, Widodo DP, Puspongoro HD. Brainstem auditory evoked potentials in children with microcephaly. *Pediatr Indones*. 2003; 43:28-30.
24. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals. *Trends Hear*. 2014 Jul; 18:1-17. doi:10.1177/2331216514541361.
25. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A et al. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Cytomegalovirus urinary excretion and long-term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(6):505-10.
26. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4):571-87.
27. Salviz M, Montoya JG, Nadol JB, Santos F. Otopathology in Congenital Toxoplasmosis. *Otol Neurotol*. 2013; 34(6):1165-9.

28. Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72:931-7.
29. Phillips JS, Gaunt A, Phillips DR. Ootosyphilis: a neglected diagnosis? *Otol Neurotol.* 2014; 35:1011-3.
30. Boscariol M, Guimarães CA, Hage SR de V, Garcia VL, Schmutzler KMR, Cendes F et al. Auditory processing disorder in patients with language-learning impairment and correlation with malformation of cortical development. *Brain Dev.* 2011; 33(10):824-31.
31. Musiek FE, Lee WW. Neuroanatomical correlates to central deafness. *Scandinavian Audiology. Scand Audiol.* 1998; 49:18-25.
32. Musiek FE, Baran JA. The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates. 2007.
33. Griffiths TD. Central auditory pathologies. *Br Med Bull.* 2002; 63:107-20.
34. American Academy of Audiology. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder. *Am Acad Audiol.* 2010; (August):51.
35. Bellis TJ, Bellis JD. Central auditory processing disorders in children and adults. In: Celesia GG, Hickok G, editors. *The Human Auditory System Fundamental Organization and Clinical Disorders* [Internet]. 1st ed. New York: Elsevier B.V. 2015, p. 537-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00030-5>.
36. Hall III JW. Overview of Auditory Neurophysiology. In: Hall III JW, editor. *New Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Hall III JW. 2006, p. 1-34.
37. Kraus N, Kileny P, McGee T. Potenciais evocados auditivos de média latência. In: Katz J, editor. *Tratado de Audiologia Clínica.* 1ª ed. São Paulo: Manole. 1999, p. 384-402.
38. Legatt AD. Electrophysiologic auditory tests. In: Celesia GG, Hickok G, editors. *The Human Auditory System Fundamental Organization and Clinical Disorders* [Internet]. 1st ed. New York: Elsevier B.V. 2015, p. 289-311. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00017-2>.
39. Wilkinson AR, Jiang ZD. Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(6):444-51.
40. Hall III JW. Anatomy and Physiology Principles of Auditory Responses. In: Hall III JW, editor. *New Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Pearson Education. 2006, p. 35-57.
41. Das P, Bandyopadhyay M, Ghugare BW, Ghate J, Singh R. Auditory evaluation of the microcephalic children with brain stem evoked response audiometry (BERA). *Indian J Physiol Pharmacol.* 2010; 54(4):376-80.
42. Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Comparison of brainstem auditory evoked responses recorded at different presentation rates of clicks in term neonates after asphyxia. *Acta Paediatr.* 2001; 90:1416-21.
43. Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term. *Pediatr Res.* 2002; 51(4):454-9.
44. Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Brain-stem auditory function in very preterm infants with chronic lung disease: Delayed neural conduction. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(7):1551-9.
45. Gorga MP, Kaminski JANR, Beauchaine KL, Neely ST. Auditory Brainstem Responses from Children Three Months to three year so fage: normal pattern so fresp on se II. *J Speech Hear Res.* 21989; 32:281-8.
46. Schochat E. Potencial Evocado Auditivo de Média Latência. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, editores. *Tratado de Audiologia.* 1ª ed. São Paulo: Ed. Santos. 2011, p. 217-29.
47. Hall III JW. Auditory Middle-Latency Response (AMLR). In: HALL III JW, editor. *New Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Pearson Education. 2006, p. 441-87.
48. Hall III JW. Anatomy and Physiology Boston: Allyn & Bacon, 1992. cap. 2, p. 41-69. In: Hall III JW, editor. *Handbook of Auditory Evoked Responses.* Boston: Allyn & Bacon; 1992, p. 41-69.
49. Luo JJ, Khurana DS, Kothare SV. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2013; 20:383-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.02.038>
50. Pratt H. Middle Latency Reponses. In: Burkard R, Don M, Eggermont JJ, editors. *Auditory Evoked Potencial.* 1st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2007, p. 463-81.
51. Suzuki T, Hirabayashi M, Kobayashi K. Auditory Middle Responses in Young Children. *Br J Audiol* [Internet]. 1983; 17(1):5-9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03005368309081476>.
52. Kraus N, Özdamar Ö, Stein L, Reed N. Absent auditory brain stem response: Peripheral hearing loss or brain stem dysfunction? *Laryngoscope.* 1984, v. 94, p. 400-6.
53. Vitte E, Tankéré F, Bernat I, Zouaoui A, Lamas G, Soudant J. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. *Neurology* [Internet]. 2002; 58:970-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914420>.
54. McGee T, Kraus N. Auditory development reflected by middle latency response. *Ear Hear.* 1996; 17(October):419-29.

55. Shafer VL, Morr ML, Kreuzer JA, Kurtzberg D. Maturation of Mismatch Negativity in School-Age Children. *Ear Hear.* 2000; 23:118-36.
56. Kimiskidis VK, Lalaki P, Papagiannopoulos S, Tsitouridis I, Tolika T, Serasli E et al. Sensorineural hearing loss and word deafness caused by a mesencephalic lesion: clinicoelectrophysiologic correlations. *Otol Neurotol* [Internet]. 2004; 25:178-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021780>
57. Rogers SH, Edwards DA, Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG. Middle latency auditory evoked responses in normal term infants: a longitudinal study. *Neuropediatrics* [Internet]. 1989; 20(2):59-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2739875>
58. Kraus N, Ian Smith D, Reed NL, Stein LK, Cartee C. Auditory middle latency responses in children: Effects of age and diagnostic category. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985; 62:343-51.
59. Duarte JL, Alvarenga K de F, Banhara MR, Melo ADP de, Sás RM, Costa Filho OA. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2009; 75(2):231-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992009000200012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
60. Oppitz SJ, Didoné DD, da Silva DD, Gois M, Fologearini J, Ferreira GC et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and nonverbal stimuli. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015; 81(6):647-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.10.005>
61. Kushnerenko E. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy. Department of Psychology. University of Helsinki. 2003.
62. Ventura LMP, Alvarenga KDF, Costa Filho OA. Protocol to collect late latency auditory evoked potentials. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009; 75(6):879-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209291>
63. Didoné DD, Garcia MV, Da Silveira AF. Long latency auditory evoked potential in term and premature infants. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 18(1):16-20.
64. Fellman V, Kushnerenko E, Mikkola K, Ceponiene R, Leipälä J, Näätänen R. Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatr Res.* 2004; 56(2):291-7.
65. Hall III JW. Auditory Late Responses (ALR). In: HALL III JW, editor. *NEW Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Pearson Education. 2006, p. 488-517.
66. Tremblay K, Kraus N, McGee T, Ponton C, Otis B. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear Hear.* 2001; 22(2):79-90.
67. Chermak DG, Musiek FE. Central auditory processing disorders: new perspectives. 1st ed. Chermak DG, Musiek FE, editors. San Diego: California Singular Publishing Group. Inc. 1997, 230p.
68. Buchwald JS. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing systems. *Clin Perinatol.* 1990; 17(1):57-66.
69. Diniz Júnior J, Mangabeira-Albernaz PL, Munhoz MS, Fukuda Y. Cognitive potentials in children with learning disabilities. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 1997; 117:211-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105451>
70. Duarte JL, Alvarenga KDF, Costa OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004; 70(6):780-5.
71. Hall III JW. P300 Response. In: Hall III JW, editor. *New Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Pearson Education. 2006, p. 518-47.
72. del Campo M, Jones KL. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2016. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769721216303822>
73. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais A-S, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* [Internet]. 2016; 138(2):e20154256-e20154256. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-4256>
74. Gerhold MM, Jacobson SW, Jacobson JL, Molteno CD, Meintjes EM, Andrew CM. An ERP Study of Response Inhibition in the Auditory Domain in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 1-11.
75. Alonso R, Schochat E. The efficacy of formal auditory training in children with (central) auditory processing disorders: behavioral and electrophysiological evaluation. *Brazilian J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009; 75(5):726-32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30525-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30525-5)
76. Musiek F, Shinn J, Hare C. Plasticity, Auditory Training, and Auditory Processing Disorders. *Semin Hear.* 2002; 23(4):263-75.
77. Bellis TJ. Developing deficit-specific intervention plans for individuals with auditory processing disorders. *Semin Hear.* 2002; 23(4):287-95.
78. Hall III JW. Mismatch Negativity (MMN) Response. In: Hall III JW, editor. *New Handbook of Auditory Evoked Responses.* 1st ed. Boston: Pearson Education; 2006, p. 548-80.

79. Sams M, Hämäläinen M, Antervo A, Kaukoranta E, Reinikainen K, Hari R. Cerebral neuromagnetic responses evoked by short auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 61:254-66.
80. He C, Hotson L, Trainor LJ. Development of infant mismatch responses to auditory pattern changes between 2 and 4 months old. *Eur J Neurosci*. 2009; 29:861-7.
81. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118(12):2544-90.
82. Rocha-Muniz CN, Befi-Lopes DM, Schochat E. Mismatch negativity in children with specific language impairment and auditory processing disorder. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015; 81(4):408-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142650>
83. Kraus N, McGee T, Ferre J, Hoeppepner JA, Carrell T, Sharma A, et al. Mismatch negativity in the neurophysiologic/behavioral evaluation of auditory processing deficits: a case study. *Ear Hear* [Internet]. 1993; 14(4):223-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405727>
84. Loewy DH, Campbell KB, Bastien C. The mismatch negativity to frequency deviant stimuli during natural sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 98:493-501.
85. Näätänen R, Astikainen P, Ruusuvirta T, Huottilainen M. Automatic auditory intelligence: An expression of the sensory-cognitive core of cognitive processes. *Brain Res Rev* [Internet]. 2010; 64(1):123-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.03.001>
86. Lovio R, Halttunen A, Lyytinen H, Näätänen R, Kujala T. Reading skill and neural processing accuracy improvement after a 3-hour intervention in preschoolers with difficulties in reading-related skills. *Brain Res* [Internet]. 2012; 1448:42-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.071>
87. Paraskevopoulos E, Kuchenbuch A, Herholz SC, Pantev C. Evidence for training-induced plasticity in multisensory brain structures: An meg study. *PLoS One*. 2012; 7(5):1-9.
88. Tuomainen OT. Auditory short-term memory trace formation for nonspeech and speech in SLI and dyslexia as indexed by the N100 and mismatch negativity electrophysiological responses. *Neuroreport* [Internet]. 2015; 26(6):374-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25807176>
89. Noordenbos MW, Segers E, Serniclaes W, Mitterer H, Verhoeven L. Neural evidence of allophonic perception in children at risk for dyslexia. *Neuropsychologia* [Internet]. 2012; 50(8):2010-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.026>
90. Bishop DVM, Hardiman MJ, Barry JG. Lower-Frequency Event-Related Desynchronization: A Signature of Late Mismatch Responses to Sounds, Which Is Reduced or Absent in Children with Specific Language Impairment. *J Neurosci* [Internet]. 2010; 30(46):15578-84. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.2217-10.2010>
91. Schall U. Is it time to move mismatch negativity into the clinic? *Biol Psychol* [Internet]. 2016; 116:41-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.09.001>
92. Roberts TPL, Cannon KM, Tavabi K, Blaskey L, Khan SY, Monroe JF, et al. Auditory magnetic mismatch field latency: A biomarker for language impairment in autism. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011; 70(3):263-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.01.015>
93. Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TPL. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport*. 2005; 16(5):521-5.
94. Sharma M, Purdy SC, Newall P, Wheldall K, Beaman R, Dillon H. Electrophysiological and behavioral evidence of auditory processing deficits in children with reading disorder. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117(5):1130-44.

Nesta segunda parte da revisão, são abordados aspectos relativos aos estímulos acústicos naturais e as tecnologias disponíveis para inseri-los nos equipamentos-padrão para aquisição dos potenciais evocados auditivos corticais.

2.2 Estímulos acústicos naturais de fala e sua importância na avaliação auditiva

Na avaliação auditiva por meio dos potenciais evocados auditivos, é possível utilizar estímulos acústicos de fala (verbais) ou de frequências sonoras isoladas (não verbais). Tais estímulos apresentam composições diferentes e ativam a via auditiva de formas distintas; enquanto os estímulos não verbais são compostos por frequências isoladas, os estímulos verbais correspondem a uma banda de frequências combinadas (STEINSCHNEIDER; LIÉGEOIS-CHAUVEL; BRUGGE, 2011). Desta forma, a depender do tipo de estímulo utilizado, a via auditiva, especialmente o córtex auditivo, é ativado de forma mais ou menos ampla (SAMSON et al. 2011).

A utilização de estímulos verbais pode auxiliar no estudo dos aspectos neurais de percepção da fala, assim como na investigação da decodificação neural, da sincronia e do processamento das características automáticas dos sons na linguagem (KRAUS; NICOL, 2003). Alguns estudos relataram que o processamento do sinal acústico ocorre de maneira diferente entre estímulos verbais e não verbais, o que pode influenciar os padrões de latência e amplitude dos potenciais corticais (UPPENKAMP et al., 2006; SAMSON et al., 2011).

Apesar da falta de padronização dos potenciais corticais para os diferentes estímulos verbais, alguns estudos indicam que esses estímulos são os ideais para estudar as bases neurais da detecção e discriminação dos sons na linguagem e contribuir com informações adicionais sobre o processamento complexo de sinais (KRAUS; NICOL, 2003; KORCZAK; KURTZBERG; STAPPELLS, 2005). Tais estímulos têm sido utilizados para fornecer informações de processamento do sinal de fala em situações em que a avaliação comportamental não é um método preciso, auxiliando na identificação de alterações na detecção ou discriminação dos sons na linguagem falada (MARTIN; TREMBLAY; KORCZAK, 2008).

Estímulos convencionais, como cliques, tons puros e bandas de ruído, pouco se aproximam dos estímulos verbais (naturais de fala), uma vez que estes últimos são sinais altamente complexos e variáveis. Mesmo os estímulos verbais sintéticos,

embora úteis em permitir que os pesquisadores controlem certos aspectos do estímulo, são apenas uma aproximação de baixa dimensão da fala natural. Por esta razão, os estímulos verbais (naturais de fala) mostram-se mais eficientes que os estímulos simples na identificação de problemas de processamento neural em pessoas com dificuldade de compreensão verbal (TREMBLAY et al., 2003).

Os potenciais evocados auditivos corticais realizados com estímulos verbais naturalmente produzidos mostram uma notável confiabilidade teste-reteste quando registrados a partir do mesmo indivíduo (TREMBLAY et al., 2003). Dada essa estabilidade, conclui-se que quaisquer alterações significativas na morfologia das ondas dos potenciais provavelmente reflitam mudanças na ativação neural dos sons verbais, e não simplesmente uma alteração aleatória da variabilidade (TREMBLAY et al., 2003).

Por meio de estudo transversal, Macambira (2019) mostrou que os estímulos /ba/, /da/ e /ma/ são capazes de eliciar PEACs sendo /ma/ o mais sensível à detecção e discriminação acústicas ao eliciar latências menores de P1-N1-P2-N2 e P3 em relação ao /ba/ e ao /da/.

Assim, os estímulos verbais destacam-se pelas suas características acústicas, relevantes para a detecção e percepção da fala, por proporcionar uma avaliação integrada de toda a via auditiva (KRAUS; MCGEE; KOCH, 1998) e por apresentar-se como ferramenta diagnóstica essencial acerca da prospecção do desenvolvimento linguístico.

2.3 Tecnologias disponíveis para a inserção e utilização de novos estímulos acústicos nos equipamentos-padrão

Os equipamentos existentes são utilizados, tanto no âmbito da pesquisa como na prática clínica. Mais recentemente, tais equipamentos têm funcionado acoplados a interfaces externas, *softwares* específicos criados para promover uma programação de avaliação mais ampla e viabilizar análises mais abrangentes da resposta, especialmente no contexto da pesquisa. A maioria dos programas, geralmente, necessita de conhecimento mais elaborado de matemática e programação computacional. Os três principais programas empregados atualmente são o *Labview*®

(*Laboratory Virtual Instrument Engineering Workbench*), o *Matlab*[®] (*MATrix LABoratory*) e o *E-Prime*[®].

O *Labview*[®] é uma linguagem de programação gráfica criada pela *National Instruments* em 1986 para a engenharia e áreas afins. Os principais campos de aplicação do *LabVIEW*[®] são a realização de medições, aquisição e registro de dados, análise de medição e geração de relatório para integração de *hardwares* com aplicação na engenharia e nos demais ramos da ciência. É compatível com os sistemas operacionais *Windows*[®], *Macintosh*[®] e *UNIX*[®]. Assim, a utilização do *Labview*[®] necessita de habilidades de programação (*NATIONAL INSTRUMENTS*, 2018).

O *Matlab*[®] trata-se de um ambiente de programação interativo de alta performance voltado para o cálculo numérico com matrizes (*MATLAB = MATrix LABoratory*) e apresenta aplicabilidade em pesquisas em diversas áreas incluindo a saúde. Foi criado no fim dos anos 1970 e utiliza uma linguagem numérica e realiza integração numérica, cálculo com matrizes, processamento de sinais e construção de gráficos em que problemas e soluções são expressos somente como eles são escritos matematicamente (*MATHWORKS Inc.*, 2019).

O *E-Prime*[®] é um programa que foi desenvolvido em 1996 pela *Psychology Software Tools* (PST) e conta com um conjunto comercial de aplicativos utilizados em pesquisas nas áreas de psicologia e neurociência. De acordo com a PST, o *E-Prime*[®] destina-se apenas à pesquisa científica. O sistema principal inclui: *E-Studio*, *E-Básico*, *E-Run*, *E-Merge*, *E-DataAid* e *E-Recovery*. Um experimento deve ser decidido e apresentado com uma série de funções (*E-Objects*), que tem um conjunto de propriedades específicas. As propriedades determinam os procedimentos e a entrada de material para o experimento. Para sua utilização, o usuário deve ter conhecimentos de programação computacional (*PSYCHOLOGY SOFTWARE DISTRIBUTION*, 2019). De acordo com o trabalho de Shim (2006), o *E-Prime*[®] mostrou-se ser um programa de difícil utilização para projetar os ensaios que um pesquisador pretende, e programá-los requer habilidades específicas na compreensão de outros campos, como o da psicologia e da neurologia (*SHIM*, 2006).

A falta de programas específicos com linguagem mais voltadas à Audiologia, tanto para criação como para a inserção e análise de novos estímulos acústicos, o alto custo dos programas já disponíveis e altos níveis de conhecimentos necessários

em matemática e em programação computacional por parte dos usuários para utilizá-los, trouxe a necessidade do desenvolvimento de um dispositivo acessório com seu programa direcionado à Audiologia.

3 MÉTODOS

3.1 *Desenvolvimento dos estímulos naturais de fala.*

O desenvolvimento dos estímulos naturais de fala seguiu etapas desde a gravação de palavras pré-determinadas até a segmentação e arquivamento em laboratório de acústica.

1. Os estímulos foram desenvolvidos em laboratório e gravados no ambiente de programação *Praat*[®] (Versão 4.2.31), em 48kHz e 16 bits. As gravações foram feitas em cabine acústica *Vibrasom*[®] utilizando-se um microfone profissional unidirecional dinâmico, da marca *Shure*[®], modelo S58 e um gravador digital da marca *Marantz*[®] para computador. Os estímulos foram arquivados em formato *wave* possibilitando que os mesmos pudessem ser inseridos no *Software* do equipamento de aquisição dos potenciais evocados auditivos e no dispositivo acessório.
2. A análise espectral dos segmentos gravados foi realizada por meio do próprio algoritmo da Transformada Rápida de Fourier (TRF) do programa *Adobe Audition*[®] 2.0. Foram realizadas marcações dos picos da intensidade de cada um dos segmentos de fala. Foi analisada a potência do espectro de frequência desses segmentos e marcadas a frequência fundamental, F0 e os demais formantes.
3. O estímulo /ba/ foi extraído da segunda sílaba durante as emissões de [ba`ba] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis;
4. O estímulo /da/ foi extraído da segunda sílaba durante as emissões de [da`da] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis;
5. O estímulo /ma/ foi extraído da segunda sílaba durante as emissões de [ma`ma] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis.

3.2 *Aquisição dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais com estímulos naturais de fala em crianças*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, com parecer de nº. 2.187.852

(Anexo A) e realizado no Centro Especializado de Reabilitação IV (CER IV) e no Laboratório de Audição e Tecnologia (LATEC). Esta pesquisa foi financiada pelo Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL (PPSUS processo número:60030 000885/2016).

Participaram do estudo dois grupos de crianças, sendo 15 sem microcefalia e desenvolvimento auditivo normal (G1) e 15 com microcefalia na SCZV (G2). A seleção da amostra obedeceu a critérios gerais, comuns aos dois grupos, e a critérios específicos para cada grupo. Os critérios gerais foram: crianças com até três anos de idade, cujos pais ou responsáveis assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), limiar eletrofisiológico mínimo de 30dBNA no PEATE e emissões otoacústicas transientes (EOATs) presentes, sem queixas ou história de infecção otológica e sem doenças genéticas que comprometessem a audição (Apêndice C, disponível em:<https://www.protocols.io/view/protocolo-de-avalia-o-clinica-audiol-gica-para-cri-5c2g2ye/abstract>). Os critérios específicos para o grupo com microcefalia foram: confirmação diagnóstica de microcefalia de acordo com os valores do perímetro cefálico estabelecidos pelos *Child Growth Standards* (WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, 2007), com as diretrizes da Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (PAHO/WHO) para o diagnóstico da SCVZ (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016), exame de neuroimagem e histórico positivo de infecção materna durante a gestação; para o grupo controle: sem microcefalia, desenvolvimento auditivo normal, sem queixas fonoaudiológicas ou outros transtornos de linguagem. Foram critérios de exclusão: crianças que nasceram de mães cujos exames sorológicos no pré-natal foram positivos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples ou sífilis (TORCH-S), com relato de uso de álcool, tabagismo ou medicamentos com conhecido efeito teratogênico ao longo da gestação.

As crianças do grupo G1 foram recrutadas da creche escola da UNCISAL, mediante consentimento dos pais, com emparelhamento da idade e do sexo em relação às crianças do grupo com microcefalia (G2).

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo analítico, observacional e transversal.

Variáveis

Observou-se como desfecho principal as latências e amplitudes dos picos das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 registradas nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo eliciadas por meio dos estímulos acústicos de fala natural /ba/ e /ma/ na orelha direita nas crianças dos dois grupos formados.

Métodos de triagem eletrofisiológica

1- Emissões otoacústicas transientes

O registro das EOAT foi realizado em cabina acústica com a criança quieta, empregando-se o equipamento *Biologic Navigator Pro*[®]. Ambas as orelhas foram avaliadas. O estímulo utilizado foi o *click* na intensidade de 80dBNPS e no mínimo 500 promediações foram realizadas em cada teste. A reprodutibilidade da resposta observada foi de, no mínimo, 50% de correção entre os traçados A e B e foi considerada como presentes, na triagem auditiva neonatal, a presença de emissões em pelo menos três bandas de frequências, considerando a relação sinal ruído (S/R) >3 dB em 1 e 1,5KHz e > a 6 dB em 2, 3 e 4KHz.

2- Limiar auditivo eletrofisiológico

Foram utilizados o equipamento *Biologic Navigator Pro*[®] com dois canais para captura e fones de inserção modelo Ear Tone 3A. Os eletrodos foram posicionados nos lóbulos direito e esquerdo (A2 e A1, respectivamente), o eletrodo de referência no vértice (Cz), e o circuito foi aterrado na posição da linha média frontopolar Fpz (**figura 1**). Os valores de impedância foram abaixo de 5k Ω e os filtros passa-baixa (3KHz) e passa-alta (30Hz) foram empregados, com um intervalo de rejeição de $\pm 10\mu V$ e com janela de análise de 15ms. Foram utilizados estímulos *clicks* nas polaridades de rarefação e condensação, com taxa de estimulação de 19,9 cliques/s. Para a pesquisa do limiar eletrofisiológico auditivo iniciamos com os *clicks* na intensidade de 80dBNA e as intensidades foram progressivamente diminuídas até encontrar a menor intensidade em que a onda V pode ser observada, sendo fixada em 30dBNA o nível mínimo a ser pesquisado nas crianças. Todos os PEATE foram avaliados quanto à reprodutibilidade e analisados por um audiologista e um otologista.

Somente as crianças com EOATs presentes e com limiar auditivo eletrofisiológico mínimo até 30dBNA foram selecionadas para compor a amostra e serem avaliadas por meio dos PEACs.

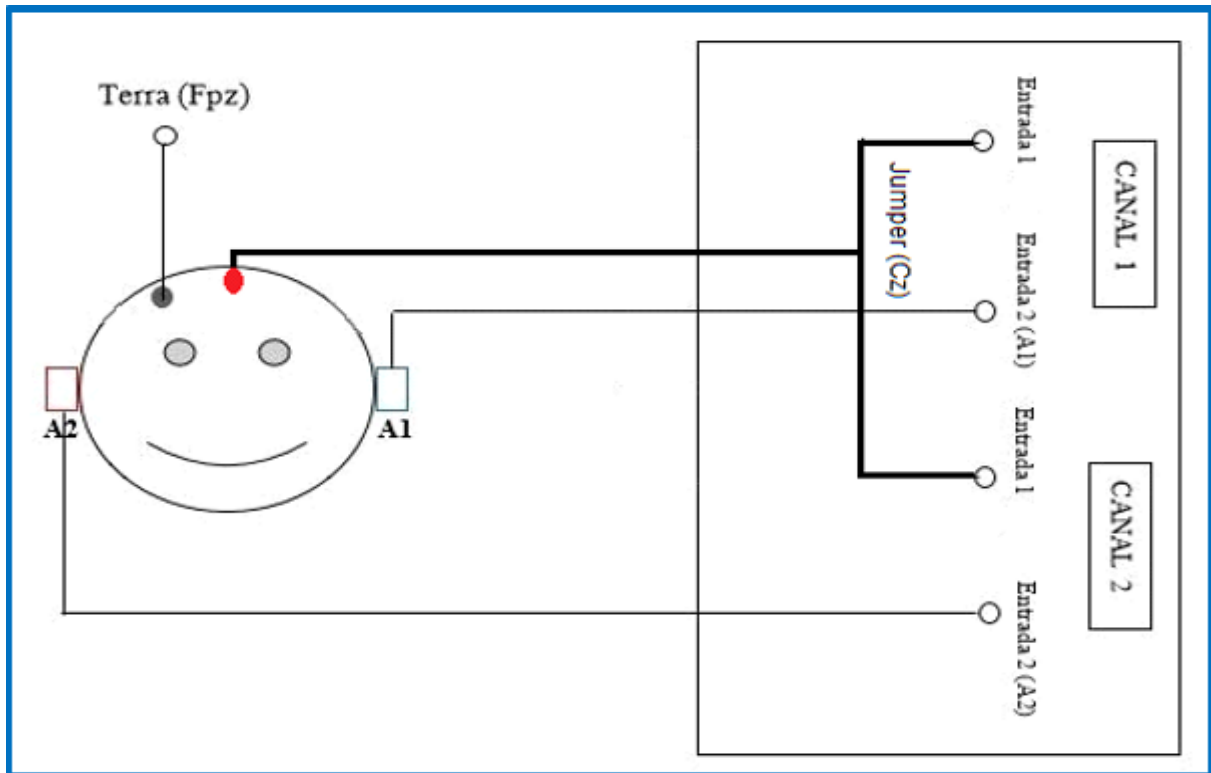


Figura 1- Disposição dos eletrodos para aquisição dos potenciais evocados auditivos e a determinação do limiar auditivo eletrofisiológico.

Procedimentos de aquisição dos potenciais evocado auditivo corticais

As crianças foram examinadas durante vigília, estabilizadas confortavelmente no colo do cuidador, sob luz baixa e todas as medidas foram realizadas em sala tratada acusticamente.

A ordem e o nível de apresentação de cada estímulo foram processados aleatoriamente pelo *software* AEP®. Os PEACs com estímulos de fala foram investigados por meio de protocolo de Alvarega et al. (2013) com o equipamento padrão *Biologic Navigator Pro*® com dois canais para captura e fones de inserção modelo Ear Tone 3A. Os eletrodos foram posicionados em Cz (com *jumper* entre os canais) em referência aos lóbulos direito e esquerdo (Cz/A2 e A1), utilizando-se os dois canais de registro do equipamento, e o circuito foi aterrado na posição da linha média frontopolar (Fpz). A impedância foi mantida inferior a 5kΩ. Os dois estímulos

de fala foram apresentados na orelha direita, de forma randômica na proporção de 50% para cada em um total de 80 estímulos, registrados numa janela de 500ms com filtragem passa banda de 0,1-30Hz, amplificação de 50.000 x, polaridade alternada e taxa de estimulação de 0,7 estímulos por segundo, gravados num tempo máximo de até 500ms. Desta forma, foram captadas respostas ipsi e contralaterais aos estímulos apresentados, ou seja, ipsi (hemisfério direito) e contralateral (hemisfério esquerdo).

Controle de viés

A replicabilidade e os picos das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEACs foram detectados manualmente por dois examinadores profissionais experientes, independentes um do outro, a fim de reduzir o viés associado à subjetividade da interpretação. Quando a detecção não foi coincidente, um terceiro avaliador foi consultado. A identificação das ondas dos PEACs foi realizada nos traçados formados pelos estímulos seguindo os critérios estabelecidos na literatura (SAMSON et al., 2011).

Análise dos dados

Os filtros digitais foram aplicados off-line (filtro passa baixo de 30Hz, filtro de passa alto de 0,1Hz). Os PEACs são uma sequência de picos com polaridade positiva e negativa em intervalos de 50 e de 350ms após estímulos (FRIZZO, 2015); Os PEACs caracterizaram-se por ondas bifásicas positiva / negativa que foram eliciadas pelos estímulos /ba/ e /ma/ e identificadas como P1, N1, P2, N2 e P3. As latências e amplitudes absolutas dessas variáveis em quatro estados foram identificadas e analisadas. As amplitudes dos PEACs foram quantificadas medindo-se desde a linha de base ao pico e a latência foi definida como intervalo de tempo entre o início do estímulo e o pico da onda (ZAEHLE et al., 2011).

Métodos estatísticos

Foi realizada a estatística descritiva para a apresentação quantitativa dos dados. Foram calculados os valores de Média e Desvio Padrão (DP) de todas as medidas. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado a fim de verificar a normalidade dos dados. As médias dos grupos foram comparadas por pares empregando-se o

teste *T-Student* para amostras independentes, quando paramétrico e *Mann-Whitney* para amostras independentes, quando não-paramétrico. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, versão 22.0, e os valores de p foram considerados significativos quando menores que 0,05. O valor de beta estabelecido foi de 0,1.

4 RESULTADOS

4.1 Estímulos acústicos naturais de fala

Foram desenvolvidos os estímulos naturais de fala /ba/, /da/ e /ma/ com as seguintes características:

/ba/ (duração total da sílaba: 180 ms; voice onset time (VOT): -70ms; transição formante entre consoante - vogal - CV: F1: 234Hz; F2: 1031Hz) extraído da segunda sílaba durante as emissões de [ba`ba] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis (**figuras 2 e 3**);

/da/ (duração total da sílaba: 180 ms; VOT: -79ms; transição formante entre consoante - vogal - CV: F1: 608Hz; F2: 1704Hz) extraído da segunda sílaba durante as emissões de [da`da] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis (**figuras 4 e 5**);

/ma/ (duração total da sílaba: 200 ms; transição formante entre consoante - vogal - CV: F1: 328Hz; F2: 750Hz) extraído da segunda sílaba durante as emissões de [ma`ma] em que os formantes F1 e F2 foram obtidos nas suas porções iniciais estáveis (**figuras 6 e 7**).

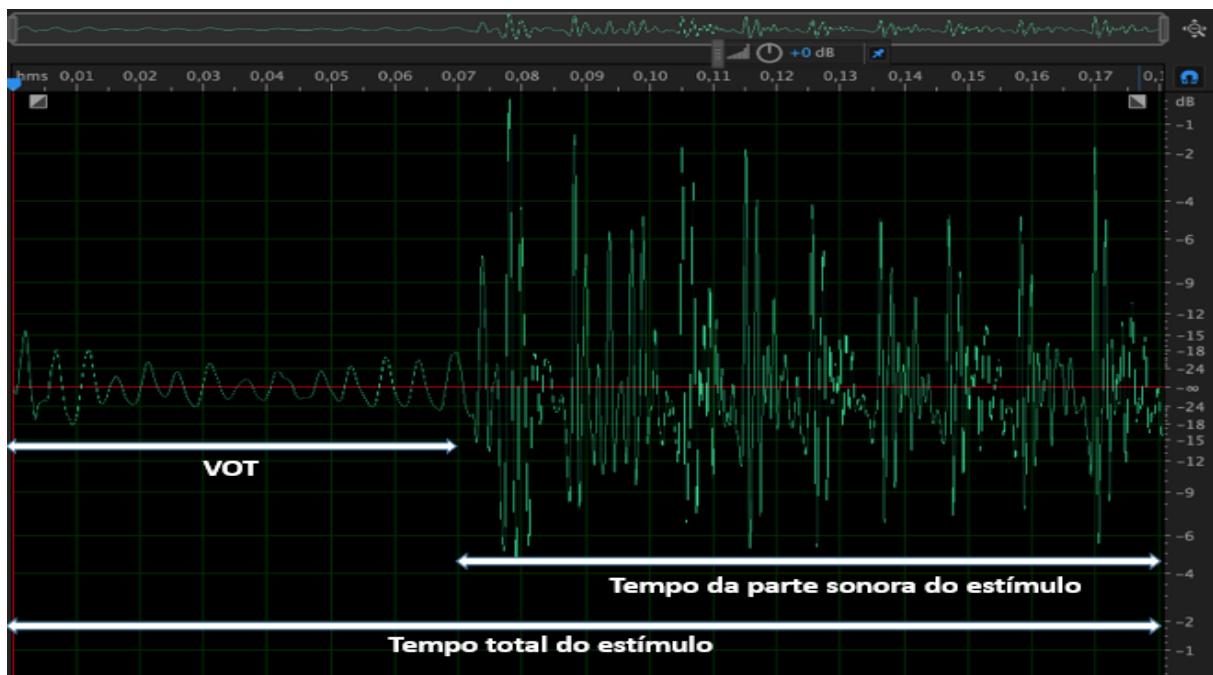


Figura 2 – Variação de amplitude do estímulo natural de fala /ba/ no domínio do tempo em segundos (VOT- *Voice onset time*).

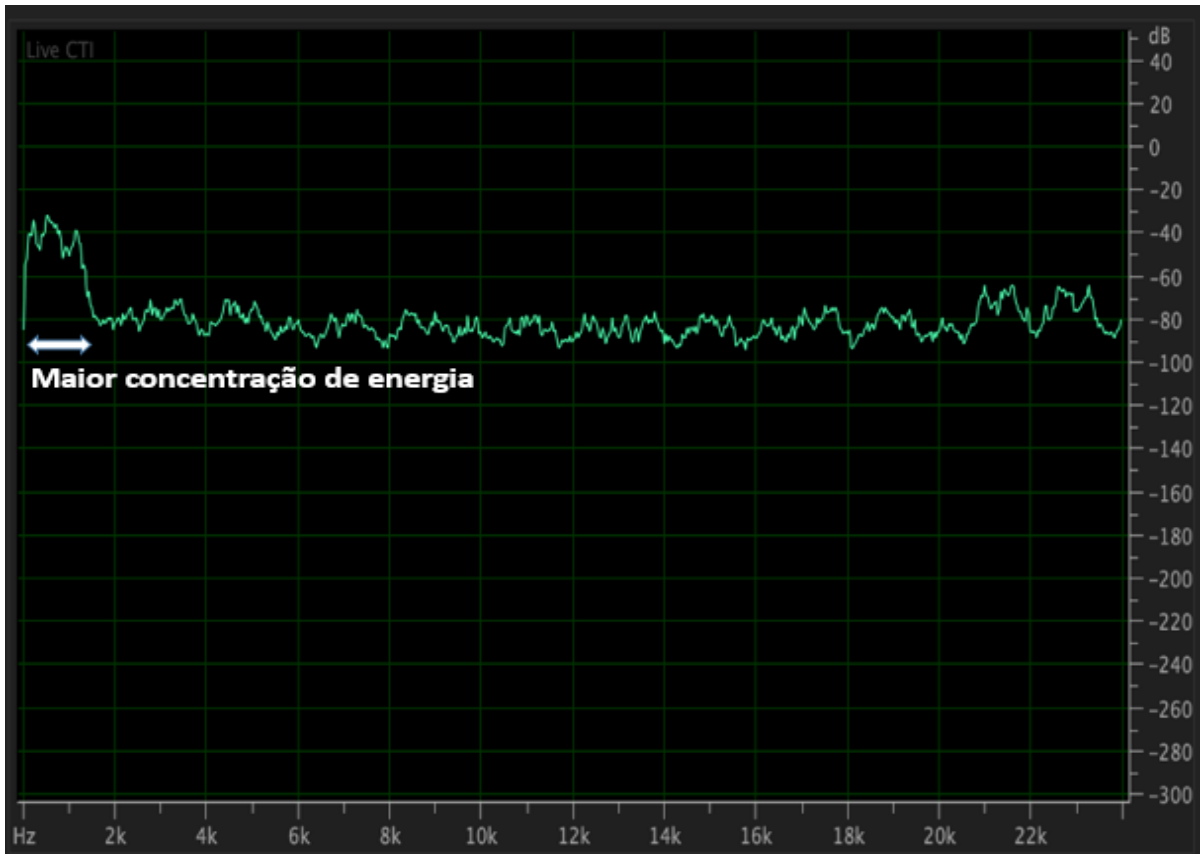


Figura 3 – Espectro das amplitudes do estímulo natural de fala /ba/ no domínio das frequências.

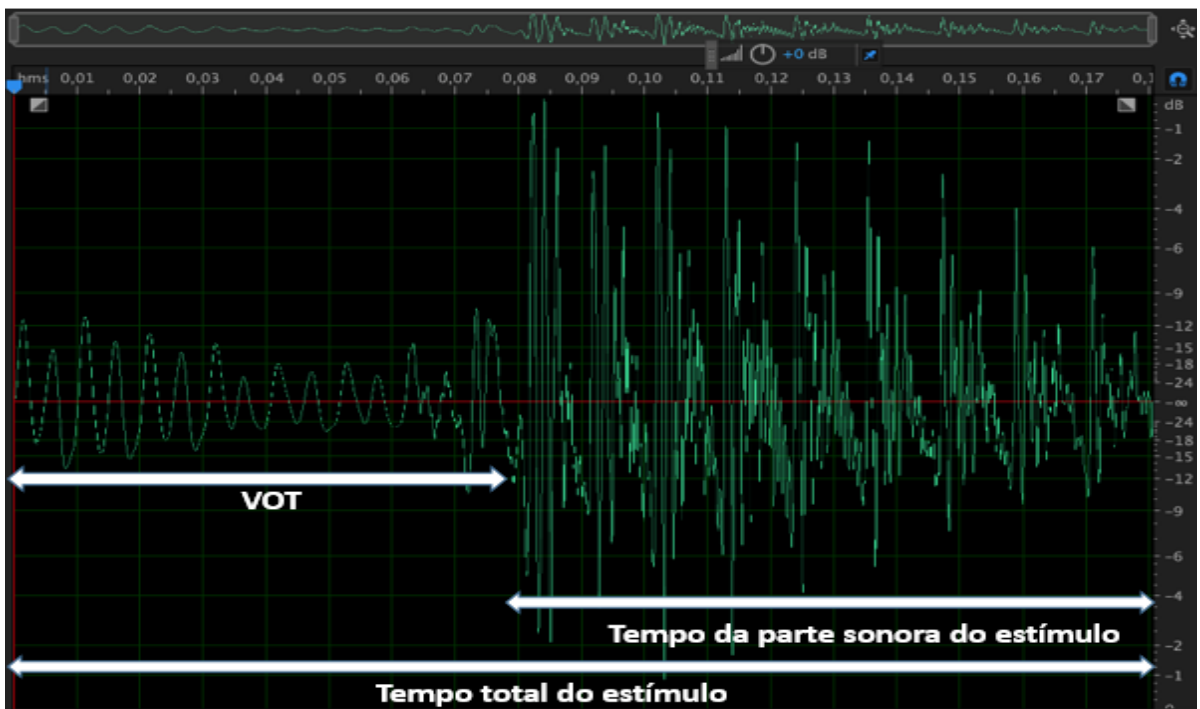


Figura 4 – Variação de amplitude do estímulo natural de fala /da/ no domínio do tempo em segundos (VOT- *Voice onset time*).

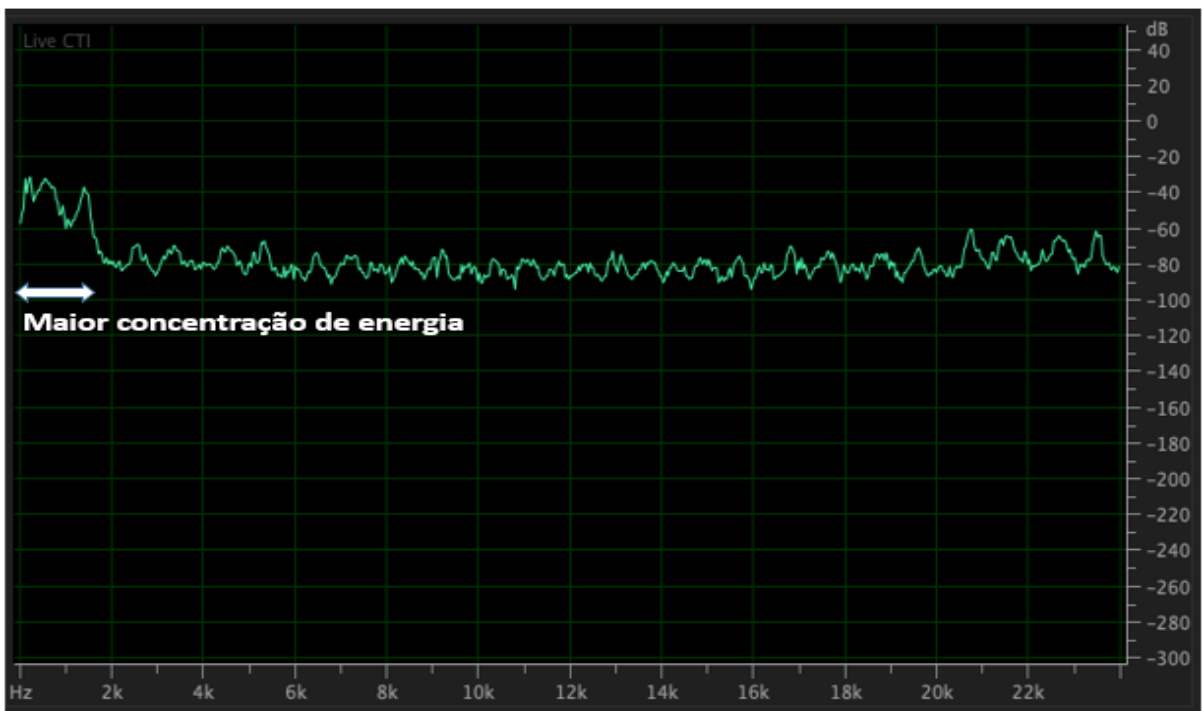


Figura 5 – Espectro das amplitudes do estímulo natural de fala /da/ no domínio das frequências.

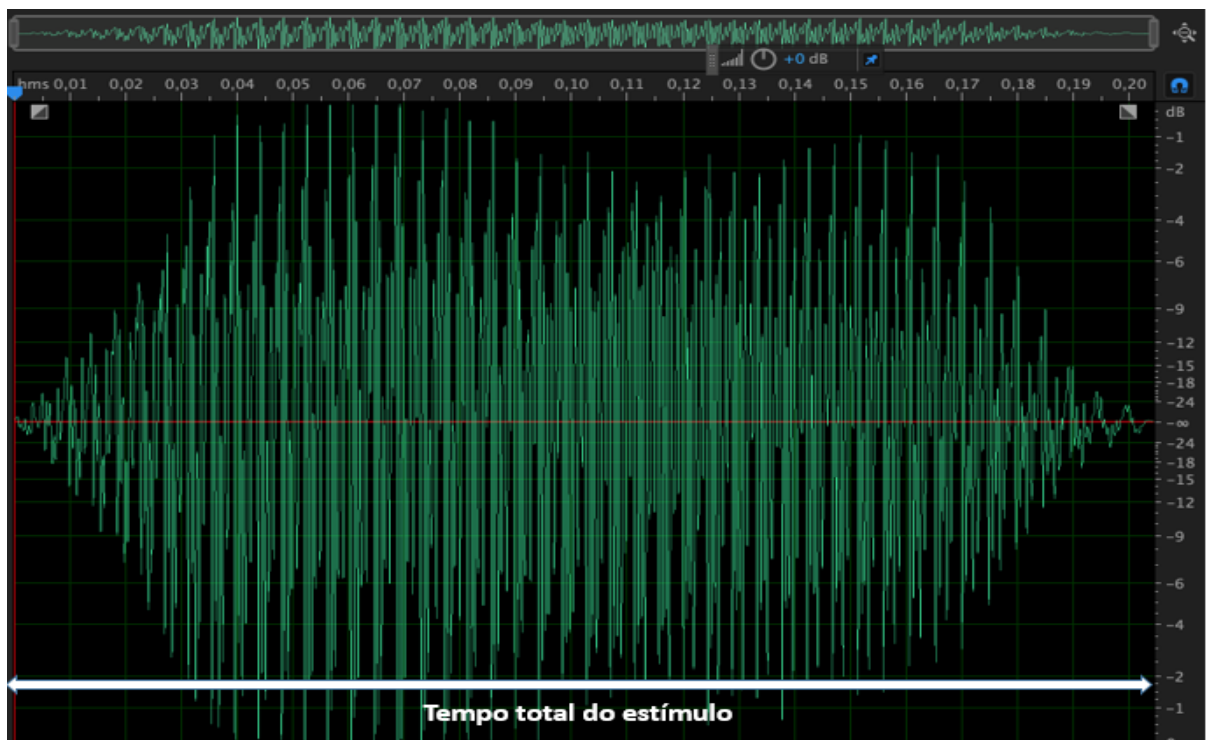


Figura 6 – Variação de amplitude do estímulo natural de fala /ma/ no domínio do tempo em segundos.

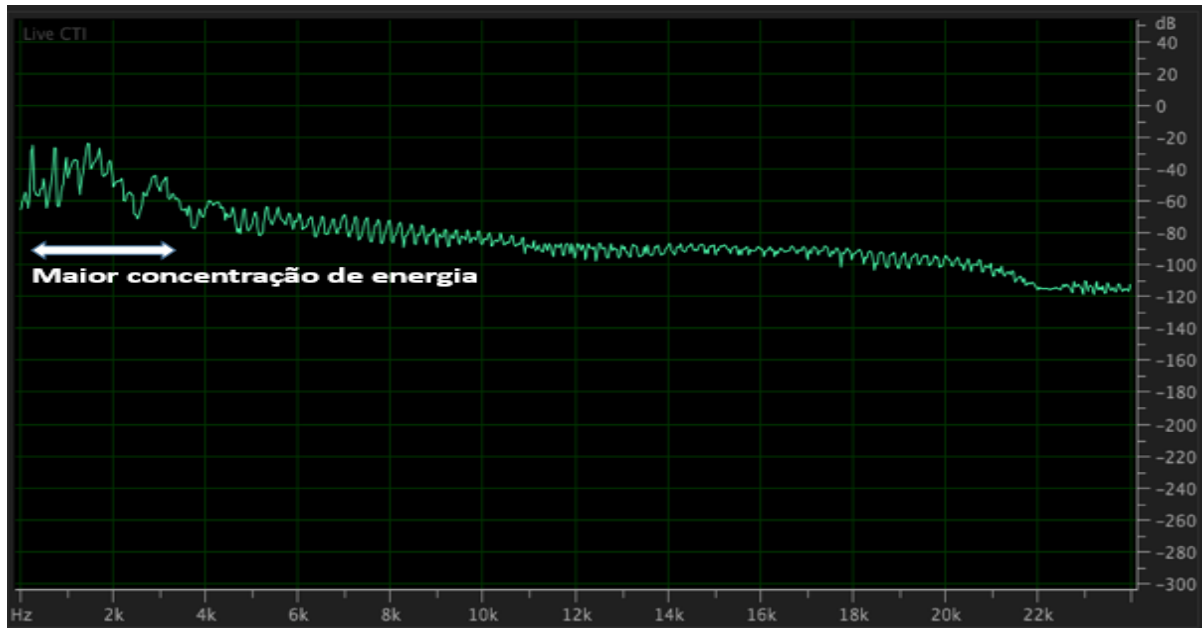


Figura 7 – Espectro das amplitudes do estímulo natural de fala /ma/ no domínio das frequências.

4.2 Potenciais Evocados Auditivos Corticais com os estímulos naturais de fala /ba/ e /ma/

Dos 33 pacientes recrutados, 15 foram incluídos no estudo, 13 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão (nove evidenciaram a síndrome TORCH-S e quatro não tinham exames sorológicos pré-natais) e cinco pacientes foram excluídos da análise quantitativa por apresentarem traçados com morfologia inconclusiva para identificação e marcação das componentes dos PEACs devido ao alto nível de ruído ao exame. O grupo G1 (controle) foi composto por 8 meninos e 7 meninas, com idade de 25,3 ($\pm 3,6$) meses (média [DP], entre 19 e 29 meses). O grupo G2 (crianças com microcefalia) foi composto por 8 meninos e 7 meninas, com idade de 26 ($\pm 4,28$) meses (média [DP], entre 18 e 30 meses), com perímetro cefálico médio de 28 ($\pm 1,42$) cm ao nascimento. Com relação ao período gestacional em que houve a provável infecção pelo vírus da Zica nas crianças do G2, nove crianças foram infectadas no primeiro trimestre e seis no segundo trimestre. Os critérios de diagnóstico da SCVZ e a presença ou ausência das ondas dos PEACs em cada uma das crianças estão apresentados na **tabela 1**. Os aspectos tomográficos das crianças do G2 podem ser vistos na **tabela 2**. Os aspectos tomográficos das cinco crianças com microcefalia que foram excluídas da análise quantitativa por não apresentarem PEACs podem ser vistos na **tabela 3**. Todas as crianças eram do estado de Alagoas/Brasil. As ondas

dos PEACs apresentaram clara definição e amplitude, a partir de uma perspectiva qualitativa (**figura 8**). Foi possível identificar o complexo P1-N1-P2-N2 em ambos os hemisférios cerebrais em todas as crianças e em algumas delas P3 estava ausente (**tabela 1**).

Tabela 1 - Dados descritivos dos pacientes e presença das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 nos dois hemisférios cerebrais.

Pct.*	Id.**	Sexo	Tri.***	Diag.****	PC	/ba / X / ma / hemisfério cerebral direito (canal 2)					/ba/X/ma/ hemisfério cerebral esquerdo (canal 1)				
						P1	N1	P2	N2	P3	P1	N1	P2	N2	P3
1	20	M	2°	CE, T	29,3	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
2	26	M	1°	CE, T	26,4	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
3	30	F	1°	CE, T	27,2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
4	20	M	1°	CE, T	27,8	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
5	18	M	2°	CE, T	28,7	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
6	29	F	1°	CE, T	27,2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
7	26	M	2°	CE, T	29,4	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
8	18	M	2°	CE, T	29,4	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
9	24	F	2°	CE, T	28,8	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
10	27	M	2°	CE, T, R	27,0	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
11	30	F	1°	CE, T	28,9	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
12	26	F	1°	CE, T	28,2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
13	28	M	1°	CE, T	28,9	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
14	30	F	1°	CE, T, R	24,4	P	P	P	P	A	P	P	P	P	A
15	24	F	1°	CE, T	29,5	P	P	P	P	P	P	P	P	P	A

*Paciente; **Idade em meses; ***Trimestre da gestação em que houve a infecção pelo vírus da Zica; ****Diagnóstico.

CE: Clínico-epidemiológico; PC: Perímetro cefálico;

T: Tomografia computadorizada; P: onda presente; A: onda ausente;

R: Ressonância nuclear magnética.

Tabela 2 - Dados demográficos e alterações radiológicas (tomografia computadorizada do crânio) das 15 crianças do G2.

Pct.*	Id.**	Sexo	Tri.***	PC (Cm)	Aumento de ventrículos laterais	Calcificação (Cortical/subcortical)	Calcificação (Núcleos da base)
1	20	M	2	29,3	SIM	SIM	SIM****
2	26	M	1	26,4	SIM	SIM	SIM****
3	30	F	1	27,2	NÃO	SIM	NÃO
4	20	M	1	27,8	SIM	SIM	SIM
5	18	M	2	28,7	SIM	SIM	SIM****
6	29	F	1	27,2	NÃO	SIM	SIM****
7	26	M	2	29,4	SIM	SIM	NÃO
8	18	M	2	29,4	SIM	SIM	SIM****

9	24	F	2	28,8	SIM	SIM	NÃO
10	27	M	2	27	SIM	SIM	NÃO
11	30	F	1	28,9	SIM	SIM	NÃO
12	26	F	1	28,2	SIM	SIM	NÃO
13	28	M	1	28,9	NÃO	SIM	NÃO
14	30	F	1	24,4	SIM	SIM	NÃO
15	24	F	1	29,5	SIM	SIM	SIM****

*Paciente; **Idade em meses; ***Trimestre da gestação em que houve a provável infecção pelo vírus da Zica; ****Calcificações no tálamo.

Tabela 3 - Dados demográficos e alterações radiológicas (tomografia computadorizada do crânio) das 5 crianças com microcefalia sem potenciais evocados auditivos corticais que foram excluídas da análise quantitativa.

Pct.*	Id.**	Sexo	Tri.***	PC (Cm)	Aumento de ventrículos laterais	Calcificação (cortical/subcortical)	Calcificação (Núcleos da base)
1	26	M	1	27,8	SIM	SIM	SIM***
2	23	F	1	24,4	SIM (Severo)	SIM	NÃO
3	27	F	1	26,2	SIM	SIM	SIM***
4	22	M	1	27,8	SIM (Severo)	SIM	NÃO
5	27	M	2	28,7	SIM (Severo)	SIM	SIM

*Paciente; **Idade em meses; ***Trimestre da gestação em que houve a provável infecção pelo vírus da Zica; ****Calcificações no tálamo.

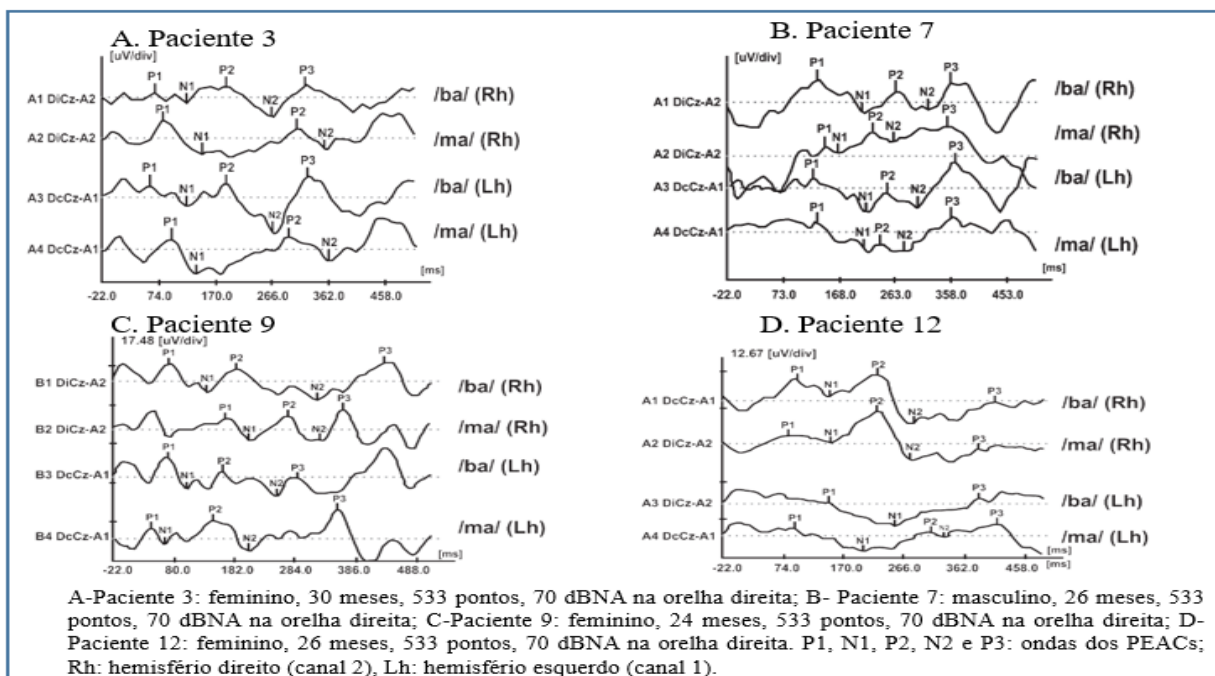


Figura 8 - Formas das ondas dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais em quatro pacientes do G2, eliciadas pelos estímulos naturais de fala /ba/ e /ma/ em ambos os hemisférios cerebrais.

Foram eliciados os PEACs com o estímulo /ba/ na orelha direita e suas ondas P1, N1, P2, N2 e P3 foram captadas dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo com a medida de suas respectivas latências e amplitudes (**tabela 4**). Os resultados mostraram que a média das amplitudes de P2 foi maior no G2 que no G1 no hemisfério cerebral esquerdo; as médias das amplitudes de N2 mostraram-se maiores no G2 que no G1 em ambos os hemisférios cerebrais.

Tabela 4 - Latência e amplitude das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 eliciadas pelo estímulo /ba/ na orelha direita e captadas dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo. Dados expressos como média e \pm DP.

	Grupo 1(G1)	Grupo 2 (G2)	<i>p</i>
	Média (DP)	Média (DP)	
Hemisfério direito			
P1(L)	106,89 (\pm 46,63)	105,2 (\pm 51,06)	0,927
P1(Amp)	4,29 (\pm 26,97)	5,71 (\pm 3,9)	0,167
N1(L)	196,28 (\pm 45,73)	166,76 (\pm 58,96)	0,156
N1(Amp)	-1,79 (\pm 101,43)	-3,19 (\pm 4,34)	0,452
P2(L)	269,42 (\pm 64,78)	237,69 (\pm 64,51)	0,198
P2(Amp)	4,18 (\pm 3,12)	4,02 (\pm 1,22)	0,176
N2(L)	326,03 (\pm 67,96)	298,76 (\pm 46,81)	0,233
N2(Amp)	-1,69 (\pm 2,94)	-4,89 (\pm 3,64)	0,040**
P3(L)	368,45 (\pm 55,63)	356,3 (\pm 52,62)	0,653
P3(Amp)	2,68 (\pm 2,96)	4,14 (\pm 4,27)	0,444
Hemisfério esquerdo			
P1(L)	103,29 (\pm 40,33)	106,8 (\pm 33,17)	0,799
P1(Amp)	4,83 (\pm 27,12)	4,36 (\pm 3,88)	0,204
N1(L)	174,62 (\pm 67,75)	184,18 (\pm 58,1)	0,686
N1(Amp)	-9,08 (\pm 23,26)	-5,19 (\pm 4,69)	0,531
P2(L)	292,29 (\pm 78,63)	261,7 (\pm 63,28)	0,264
P2(Amp)	3,86 (\pm 20,21)	4,89 (\pm 4,21)	0,018**
N2(L)	334,75 (\pm 98,2)	327,76 (\pm 66,76)	0,829
N2(Amp)	-2,49 (\pm 1,04)	-5,56 (\pm 3,98)	0,021*
P3(L)	359,83 (\pm 64,78)	370,45 (\pm 51,37)	0,711
P3(Amp)	3,78 (\pm 2,97)	3,78 (\pm 2,97)	0,735

L: Latência (ms); Amp: amplitude (μ V); DP: Desvio-padrão.

* $p < 0,05$ diferença significativa entre os grupos pelo teste *T-Student* para amostras independentes.

** $p < 0,05$ diferença significativa entre os grupos pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para amostras independentes.

Foram eliciados os PEACs com o estímulo /ma/ na orelha direita e suas ondas P1, N1, P2, N2 e P3 foram captadas dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo com a medida de suas respectivas latências e amplitudes (tabela 5); os resultados mostraram que as médias das amplitudes de P1 e das latências de P3 foram maiores no G2 que no G1 em ambos os hemisférios cerebrais.

Tabela 5 - Latência e amplitude das ondas P1, N1, P2, N2 e P3 eliciadas pelo estímulo / ma / na orelha direita e captadas nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo. Dados expressos como média e \pm DP.

	Grupo 1(G1)	Grupo 2 (G2)	
	Média (DP)	Média (DP)	<i>p</i>
Hemisfério direito			
P1(L)	143,75 (\pm 72,88)	113,25(\pm 29,60)	0,146
P1(Amp)	0,73 (\pm 11,91)	5,45 (\pm 6,68)	0,011**
N1(L)	180,92 (\pm 42,98)	190,71 (\pm 39,26)	0,534
N1(Amp)	-8,25 (\pm 16,60)	-4,14 (\pm 3,88)	0,360
P2(L)	265,12 (\pm 77,64)	267,25 (\pm 42,72)	0,927
P2(Amp)	9,52 (\pm 45,09)	5,48 (\pm 5,63)	0,212
N2(L)	338,38 (\pm 70,90)	335,75 (\pm 45,87)	0,910
N2(Amp)	-2,75 (\pm 4,10)	-4,28 (\pm 4,94)	0,427
P3(L)	356,82 (\pm 32,61)	416,12 (\pm 47,20)	0,045*
P3(Amp)	0,39 (\pm 6,34)	4,65 (\pm 4,05)	0,182
Hemisfério esquerdo			
P1(L)	135,06 (\pm 54,51)	110,69 (\pm 33,58)	0,156
P1(Amp)	0,55 (\pm 11,68)	5,76 (\pm 5,0)	0,005**
N1(L)	200,21 (\pm 64,79)	191,54 (\pm 37,2)	0,659
N1(Amp)	-7,53 (\pm 18,09)	-4,91 (\pm 3,8)	0,588
P2(L)	255,21 (\pm 60,64)	271,7 (\pm 42,01)	0,412
P2(Amp)	1,16 (\pm 46,89)	3,82 (\pm 5,56)	0,230
N2(L)	305,47 (\pm 66,02)	333,81 (\pm 53,04)	0,236
N2(Amp)	-2,59 (\pm 2,02)	-5,31 (\pm 4,43)	0,099
P3(L)	333,37 (\pm 69,95)	416,36 (\pm 36,27)	0,011*
P3(Amp)	5,45 (\pm 4,19)	4,40 (\pm 3,82)	0,658

L: Latência (ms); Amp: amplitude (μ V)); DP: Desvio-padrão.

* $p < 0,05$ diferença significativa entre os grupos pelo teste *T-Student* para amostras independentes.

** $p < 0,05$ diferença significativa entre os grupos pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para amostras independentes.

5 DISCUSSÃO

O estudo do desenvolvimento auditivo em crianças com microcefalia na SCVZ, por meio dos PEACs eliciados pelos estímulos naturais de fala /ba/ e /ma/, mostrou evidências de atraso de amadurecimento auditivo por comprometimento do córtex auditivo em ambos os hemisférios cerebrais.

PEACs eliciados pelo /ba/

A amplitude de P2 foi maior no hemisfério cerebral esquerdo ($p=0.018$) nas crianças com microcefalia. P2 tem geradores em várias regiões do córtex auditivo primário, secundário e reticular; no desenvolvimento auditivo normal, usualmente, ocorre aumento da densidade sináptica e sincronização neural resultando em um pico único de P2 com amplitude que diminui ao longo dos três primeiros anos de idade (PONTON et al., 2000; KUSHNERENKO et al., 2001; SHARMA et al., 2014; ROMERO et al., 2019). A latência de P2 mantém-se sem alterações, significativamente, entre 24 meses e oito anos de idade (RIAZ et al., 2015). Durante este processo, o indivíduo necessita de níveis decrescentes de atenção auditiva para discriminar os sons que se repetem, ocorrendo a adaptação a eles de forma a ignorá-los e gerando uma onda P2 de menor amplitude (KUSHNERENKO et al., 2001; HALL III, 2006a) interpretada como um avanço na sincronia neural associado à melhora da percepção da fala (TREMBLAY et al., 2014).

Existem características distintas no processamento sonoro entre os hemisférios cerebrais, enquanto o córtex auditivo esquerdo mostra uma preferência pelo processamento temporal rápido do estímulo acústico (KUSHNERENKO et al., 2001; ZATORRE; BELIN, 2001), o direito apresenta maior habilidade para sons mais longos e com variação de pitch (BELIN et al., 1998; ZATORRE; BELIN, 2001; BOEMIO et al., 2005; SCHÖNWIESNER; RÜBSAMEN; VON CRAMON, 2005;).

Neste estudo, a amplitude de N2 foi maior tanto no hemisfério cerebral direito ($p=0.040$) como no esquerdo ($p=0.021$) das crianças com microcefalia. No desenvolvimento auditivo adequado ocorre a diminuição da amplitude de N2 com o aumento da idade (ENOKI et al., 1993; JOHNSTONE et al., 1996; CUNNINGHAM et al., 2000; WUNDERLICH; CONE-WESSON; SHEPHERD, 2006); tem sido sugerido que esta diminuição deve-se à maior eficiência no controle inibitório relacionado à adaptação da via auditiva aos sons que se repetem, proporcionando menor

necessidade de atenção auditiva a esses estímulos acústicos (CEPONIENE; RINNE; NÄÄTÄNEN, 2002).

Nas crianças com microcefalia, a amplitude de P2 no hemisfério cerebral esquerdo demonstra um atraso na adaptação ao estímulo acústico, exigindo que se mantenha maior atenção auditiva demonstrada por maiores amplitudes de P2. Como já esperado para a faixa etária da amostra, não houve diferença na latência de P2. Outro ponto a ser considerado é a característica temporal do /ba/ (plosiva), sendo melhor detectado no hemisfério cerebral esquerdo, promovendo picos mais robustos de P2. Em relação a N2, suas amplitudes maiores nas crianças com microcefalia sugerem atraso na maturação do processo de controle inibitório do processamento do estímulo sonoro.

PEACs eliciados pelo /ma/

A amplitude de P1 foi maior tanto no hemisfério cerebral direito ($p=0.011$) como no esquerdo ($p=0.005$) das crianças com microcefalia. No desenvolvimento auditivo adequado ocorre redução da amplitude de P1 já a partir dos 3 meses de idade (SHARMA et al., 1997; WUNDERLICH; CONE-WESSON; SHEPHERD, 2006; RIAZ et al., 2015; ROMERO et al., 2019), enquanto a diminuição da latência só ocorrerá após 5 anos de idade (PONTON et al., 2000; RIAZ et al., 2015; SHARMA et al., 2016). A onda P1 é considerada um marcador de maturação do córtex auditivo para a detecção dos sons e preditor do desempenho da percepção da fala (ALVARENGA et al., 2013b; PATEL et al., 2016; SHARMA et al., 2016). P1 reflete a propagação da atividade elétrica através das camadas mais profundas do córtex auditivo (PONTON et al., 2000). Portanto, esses resultados sugerem que, nas crianças com microcefalia, apesar de haver a capacidade de detecção da chegada do estímulo /ma/ ao córtex auditivo bilateralmente, a amplitude aumentada de P1 indica que este processo ocorreu com maior dificuldade em relação às crianças com desenvolvimento auditivo normal, devido ao provável atraso maturacional das camadas mais profundas do córtex auditivo.

A latência de P3 foi maior tanto no hemisfério cerebral direito ($p=0.045$) como no esquerdo ($p=0.011$) das crianças com microcefalia. A latência de P3 representa a velocidade de condução neural do estímulo acústico (possivelmente ligadas à mielinização), enquanto a amplitude representa a potência neural ou recursos

cognitivos, que aumentam com a maturação (DINTEREN et al., 2014). As ondas P3 identificadas nas crianças com microcefalia apresentaram-se, morfologicamente, como uma *positive slow wave* (PSW) e é considerada uma precursora do P300 no adulto, pois exhibe as mesmas propriedades de resposta (RIGGINS; SCOTT, 2019); as ondas P3 identificadas neste estudo correspondem a P3a (resposta passiva do P300) cujos geradores estão mais localizados no hipocampo e no lobo frontal e está relacionada à detecção dos estímulos acústicos mais relevantes (HALL III, 2006b). Dessa forma, o atraso na latência de P3 para crianças com microcefalia reflete, possivelmente, um distúrbio na mielinização da via auditiva cortical; a amplitude de P3 entre os grupos não mostrou diferenças, uma vez que a oferta de estímulos acústicos foi na proporção de 1:1 visando avaliar a detecção e o reconhecimento automático dos sons, e não os processos cognitivos.

Neste estudo não foram observadas diferenças de N1 entre os grupos; estudos mostram que tanto a identificação de N1a e N1b como o comportamento de suas latências e amplitudes ao longo da idade são pouco confiáveis antes dos 6 anos, instáveis até os 10 anos de idade (MARTIN et al., 1988; PONTON et al., 1996; SHARMA et al., 1997).

Das 33 crianças elencadas, 20 foram submetidas ao registro dos PEACs; porém, em cinco delas não foi possível identificar as ondas dos PEACs. Durante o exame foi monitorado em tempo real a qualidade do registro, realizando-se pausas mediante atividades elétricas indesejáveis e interferências. Tais técnicas de controle foram essenciais para a realização da pesquisa, especialmente nas crianças com microcefalia. A criança com microcefalia na SCVZ pode apresentar severas complicações associadas, como por exemplo: convulsões de difícil controle, alterações neuromotoras com espasmos e hipertonias, problemas respiratórios, comprometimento ocular grave com presença de nistagmo, disfagia, entre outras complicações clínicas que interferem no registro dos PEACs.

Nas crianças do G2, observou-se por meio de tomografia computadorizada do crânio, aumento dos ventrículos laterais em todas, sendo de grau severo apenas em uma delas, enquanto três das cinco crianças sem traçados de PEACs demonstraram severidade no aumento dos ventrículos com maior comprometimento do parênquima cerebral. As calcificações punctiformes cortical/subcortical estiveram presentes em

todas as crianças do G2 e nas cinco que não apresentaram PEACs, assim como foram observadas calcificações no tálamo de seis crianças do G2 e de duas das cinco crianças sem PEACs; O registro dos PEACs foi obtido em 75% (n=15) das crianças submetidas ao exame e compuseram o G2 com média de idade de 2 anos e 4 meses. De acordo com Leal et al. (2019), em muitas crianças com microcefalia na SCVZ, é possível observar comprometimento em todos os níveis do sistema nervoso central com envolvimento da via auditiva causando limitações, em quase 50% delas, no adequado desenvolvimento das habilidades auditivas, mesmo com OEA e PEATE normais.

Para a aquisição apropriada destes potenciais, especialmente em crianças, fazem-se necessários examinadores adequadamente treinados e critérios bem estabelecidos para a análise do traçado garantindo interpretações mais precisas e resultados confiáveis (JUNQUEIRA; COLAFÊMINA, 2002). Os PEACs são importantes ferramentas que registram alterações em suas ondas que são marcadores neurais da maturação cortical auditiva (KRAL; SHARMA, 2013); seu registro significa com alta probabilidade que a detecção do som pelo córtex auditivo ocorre no mesmo nível de intensidade em que o estímulo acústico é apresentado (DUN; CARTER; DILLON, 2012).

Na prática clínica, o diagnóstico e o monitoramento audiológicos de crianças com transtornos do processamento auditivo central revelam-se um desafio, principalmente nesta faixa etária, uma vez que os resultados audiométricos comportamentais são frequentemente variáveis e subjetivos. Além disso, para uma parcela das crianças com múltiplas deficiências como ocorre na SCVZ, condições sérias de saúde impedem que sejam sedadas, dificultando a obtenção de limiares auditivos pelo PEATE (EDWARDS, 2007). Desta forma, os PEACs destacam-se por serem medidas audiológicas objetivas e poderem ser registrados com a criança desperta. São importantes para refinar o diagnóstico auditivo e podem ser utilizados para acompanhar o progresso do desenvolvimento auditivo em crianças em terapia fonoaudiológica.

Informações detalhadas sobre a função auditiva cortical na microcefalia na SCVZ são escassas e este estudo contribui com novas informações sobre o processamento auditivo cortical com estímulos naturais da fala humana por meio dos

PEACs. Uma limitação deste estudo foi o tamanho da amostra e espera-se que isto não tenha influenciado nas estimativas; das 33 crianças recrutadas, nove apresentavam sorologias positivas no pré-natal para outras infecções do grupo TORCH-S (2 casos de toxoplasmose congênita, dois casos de CMV congênito e cinco casos de sífilis congênita foram excluídos), quatro nasceram de mães que não realizaram exames sorológicos no pré-natal e em cinco não foi possível identificar os PEACs. Uma vez que o estudo foi realizado em um centro de referência para crianças com a SCVZ, futuras crianças com a síndrome serão incluídas na avaliação com PEACs e os resultados serão comparados com os resultados já disponíveis.

Uma outra limitação deste estudo foi que das 15 crianças com microcefalia, a onda P3 foi seguramente identificada em sete, mas em oito não foi possível identificá-la; uma possibilidade para tal limitação pode ter sido a utilização dos dois estímulos de fala na proporção 1:1 para analisar apenas a detecção do som pelo córtex auditivo na microcefalia; apesar disto, foi possível identificar o complexo P1-N1-P2 em todas as crianças do G2. A presença deste complexo ocorre em função da maturação das projeções da formação reticular do tronco encefálico e da mielinização das fibras tálamo-corticais, que começam a ocorrer antes do nascimento e progridem até o quarto ano de vida (PONTON et al, 2000; CEPONIENE, 2002).

Assim, informações significativas e inéditas já foram obtidas por meio dessa amostra, principalmente quanto às mudanças em P1, P2, N2 e P3 em ambos os hemisférios cerebrais, confirmando que o dano produzido pelo vírus da Zika não ocorre na fase de proliferação celular, mas, especialmente, nos processos de migração e diferenciação neuronal no telencéfalo como mencionado por Abramov et al. (2018), interferindo de modo significativo no processo de maturação da via auditiva e até o segmento cortical no lobo temporal. Estas informações podem contribuir para uma melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico dos transtornos do processamento auditivo central relacionados à infecção congênita pelo vírus da Zika e auxiliar o desenvolvimento de estudos sobre a cognição auditiva nesta população.

Esta etapa da pesquisa mostrou evidências de que a função auditiva cortical é afetada em crianças com microcefalia relacionada à infecção congênita pelo ZIKV. Observaram-se padrões de imaturidade cortical auditiva que comprometem processos

de detecção e controle inibitório dos estímulos acústicos demonstrados pelas análises dos PEACs com estímulos naturais de fala.

A metodologia empregada nesta etapa da pesquisa e os resultados foram utilizados para a elaboração de um artigo científico intitulado “*Cortical auditory evoked potentials in children with microcephaly related to zika vírus*” o qual foi submetido à revista *Audiology & Neurotology*[®] (Anexo B) com Fator de Impacto de 2,078 (2017 *Journal Citation Reports*[®])

6 DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO ACESSÓRIO

6.1 Patente

A falta de um dispositivo para facilitar a utilização dos estímulos verbais impulsionou os autores a desenvolverem uma patente. Sendo assim, este capítulo detalha o desenvolvimento de uma patente caracterizada por um dispositivo acessório para uso clínico com o intuito de inserir novos estímulos aos equipamentos de potenciais e permitir otimizar o diagnóstico das alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia ou com outras desordens centrais que comprometam a via auditiva central. Desta forma, a patente do dispositivo acessório foi elaborada e depositada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) via NIT/UFAL em 08 de março de 2018 - Número do Processo: BR 20 2018 004615 8 (Apêndice D).

Relatório Descritivo da Patente de Modelo de Utilidade para **DISPOSITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES AUDITIVAS CENTRAIS EM PACIENTES COM MICROCEFALIA E OUTRAS PATOLOGIAS.**

[001] A presente patente de Modelo de Utilidade tem por objetivo diagnosticar perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia e outras patologias, que poderá também ser conectado a computadores ao qual foi dada original construção para uso em clínicas, hospitais ou centros de pesquisa em audiologia.

[002] Atualmente existem programas que diagnosticam as perdas auditivas tanto periféricas como centrais que podem ocorrer associadas a diversas outras doenças. No entanto, o processo utilizado pelos programas existentes baseia-se na utilização limitada do estímulo acústico fornecido pelo fabricante o que impossibilita a otimização no diagnóstico, pois a identificação das perdas auditivas centrais depende das características espectrais do estímulo acústico utilizado.

[003] O diagnóstico de tais perdas auditivas baseia-se nos potenciais evocados auditivos corticais que são respostas eletrofisiológicas auditivas do córtex auditivo e das áreas de associação ao estímulo acústico utilizado (TOMÉ, D. et al. The development of the N1 and N2 components in auditory oddball paradigms: a systematic review with narrative analysis and suggested normative values. **Journal of Neural Transmission**, v. 122, n. 3, p. 375–391, 2015.) Tais potenciais são registrados de forma passiva pelo paciente, sendo ferramentas importantes a serem empregadas em crianças e em pacientes não colaborativos como no transtorno do espectro do autismo, em estado vegetativo, entre outros (ORAM CARDY, J. E. et al. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. **Neuroreport**, v. 16, n. 5, p. 521–525, 2005; ROCHA-MUNIZ, C. N.; BEFI-LOPES, D. M.; SCHOCHAT, E. Mismatch negativity in children with specific language impairment and auditory processing disorder. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 81, n. 4, p. 408–415, 2015). O padrão das respostas depende do tipo de estímulo; diferente dos tons puros, os estímulos mais complexos são capazes de estimular a via auditiva recrutando um número maior de fibras neurais, ativar áreas importantes na

2/10

habilidade de discriminação auditiva e, assim, num contexto clínico, é possível analisar de uma forma mais integrada a condição auditiva central tanto no paciente com microcefalia como com outras patologias centrais correlacionadas ao comprometimento auditivo (SAMSON, F. et al. Stimulus complexity and categorical effects in human auditory cortex: An Activation Likelihood Estimation meta-analysis. **Frontiers in Psychology**, v. 1, n. JAN, p. 1–23, 2011).

[004] Tendo em vista este problema e com o propósito de superá-lo foi desenvolvido o dispositivo para o diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia o qual consiste em permitir utilizar diversos estímulos acústicos com características espectrais distintas no processo de avaliação.

[005] Esse novo processo de diagnóstico de perda auditiva central soluciona o inconveniente tratado anteriormente, uma vez que considera diferentes variáveis espectrais e em diferentes estímulos acústicos de entrada, permitindo o avaliador, identificar e compreender, como determinado som verbal ou não verbal é processado no córtex cerebral. Além disso, por meio das funcionalidades do objeto da presente patente, o paciente poderá ser acompanhando por meio de reavaliações no tocante ao processo fisiológico da sua audição ao longo dos anos.

[006] O principal problema que o modelo de utilidade se propõe a resolver é de diagnosticar precocemente possíveis perdas auditivas centrais em pacientes com diagnóstico de microcefalia e outras patologias.

ESTADO DA TÉCNICA

[007] No contexto da literatura, foi observado que ocorreu um grande número de trabalhos relacionados ao objetivo da pesquisa. Contudo, há ausência de publicações especificamente sobre o desenvolvimento de um novo dispositivo para o diagnóstico de perdas auditivas centras na microcefalia e em outras doenças que envolvem especificamente o sistema nervoso central, sendo a maioria dos trabalhos realizados envolvendo potenciais evocados auditivos corticais em pacientes com transtorno do processamento auditivo central por diversas patologias, mas não especificamente na microcefalia (ADVÍNCULA, K. P. et al. Potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças com transtorno fonológico. **Distúrb Comun**, v. 20, n. 2, p. 171–

181, 2010; CHOUDHURY, N.; BENASICH, A. A. Clinical Neurophysiology Maturation of auditory evoked potentials from 6 to 48 months: Prediction to 3 and 4 year language and cognitive abilities. **Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 2, p. 320–338, 2011; DIDONÉ, D. D.; GARCIA, M. V.; DA SILVEIRA, A. F. Long latency auditory evoked potential in term and premature infants. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 18, n. 1, p. 16–20, 2014; OPPITZ, S. J. et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and nonverbal stimuli. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 6, p. 647–652, 2015).

[008] [09] Dos 155 artigos inicialmente encontrados nas bases de dados Scielo, Lilacs e Pubmed, foram excluídos 154 após a leitura do título, restando um artigo.

[009] [10] O único artigo restante lido na íntegra teve como objetivo comparar dois métodos de controle do artefato gerado pelo movimento ocular durante a captação dos potenciais de longa latência (corticais) usando dois canais de registro (VENTURA, L. M. P.; ALVARENGA, K. F.; COSTA FILHO, O. A. Protocolo para captação dos potenciais evocados auditivos de longa latência. **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 75, n. 6, p. 879–883, 2009).

[010] Embora o artigo aborde a temática proposta, tal artigo não trata do desenvolvimento de um novo dispositivo e sim sobre a comparação de métodos atenuadores de artefatos do exame de potenciais de longa latência. Ainda assim, a amostra não foi composta por pacientes com microcefalia ou com nenhuma outra desordem do sistema nervoso central.

[011] A pesquisa com as combinações de palavras-chaves totalizou 284 patentes nas seguintes bases pesquisadas: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO), Escritório de Patentes Europeu – Especenet (EPO), Derwent Innovations Índex da Thomson Reuters Scientific (DERWENT) e United States Patent and Trademark Office (USPTO) (tabela 1). Após refinamento das buscas restaram as quatro patentes (tabela 4).

[012] As patentes encontradas na WIPO também não se associavam diretamente a proposta do que estava sendo investigado, ou seja, o diagnóstico da perda auditiva

central na microcefalia e em outras desordens neurológicas. Uma das invenções (CN/2015/204484102) se destina apenas ao desenvolvimento de mais um dispositivo de potenciais evocados auditivos sem nenhum direcionamento do método para a população com microcefalia ou outras desordens centrais; a segunda (ES/2014/ 2525225), propõe um método para reduzir o tempo de teste e para a minimizar a imprecisão e erros que podem ser resultantes da automação e do encurtamento de tempo do exame.

[013] Já a patente selecionada (CN204484102 (U)) na base EPO refere-se ao desenvolvimento mais um dispositivo de potenciais evocados auditivos sem nenhum direcionamento do método para a população com microcefalia ou outras desordens centrais.

[014] Já a patente selecionada (US 20090190786 A) na base USPTO refere-se ao desenvolvimento de um método em que o dispositivo audiométrico funciona aderido à superfície da orelha ou ao canal auditivo, mas não relata se o dispositivo utiliza potenciais eletrofisiológicos.

DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO

[015] Atualmente no mercado já existem equipamentos para realização dos potenciais evocados auditivos de longa latência do tipo corticais com *display* de monitoramento acoplado, o qual através de um monitor exibe-se as ondas que representam as respostas evocadas eletrofisiológicas ao estímulo acústico oferecido à orelha em teste (BIO-LOGIC. Instructios for use - Navigator Pro. 2018). Ainda assim, é possível observar limitações, pois a realização do exame fica restrita à utilização apenas do estímulo acústico inalterável fornecido pelo fabricante, inclusive sem a possibilidade de inserir novos estímulos acústicos.

[016] As respostas corticais dependem sobretudo das características acústicas do estímulo utilizado. Quanto mais complexo o estímulo, mais ampla é a resposta dos potenciais corticais (SAMSON, F. et al. Stimulus complexity and categorical effects in human auditory cortex: An Activation Likelihood Estimation meta-analysis. **Frontiers in Psychology**, v. 1, n. JAN, p. 1–23, 2011). Para a realização de análises mais detalhadas das perdas auditivas centrais, fazem-se necessários estímulos

acústicos com diferentes características espectrais. Assim, tal necessidade só pode ser suprida mediante o desenvolvimento de um dispositivo que possibilite a inserção de tais estímulos, permitindo uma ampla liberdade de escolha e de avaliação das respostas evocadas, tanto em pacientes com microcefalia com outras condições neurológicas alteradas.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[017] O dispositivo para diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia, Fig.1 e 2, consiste de um console (1) com uma entrada para fonte de alimentação (2), uma porta de entrada para os estímulos do BERA (3), um módulo ADC (4), um módulo PIC (5), duas comunicações seriais USB para PC/notebook (6, 7), um módulo DAC (8) e uma saída de som para fones de ouvidos (9). Para a utilização do dispositivo, os ajustes serão feitos por meio do software próprio do dispositivo que será utilizado em PC/notebook o qual se comunica com o dispositivo por meio de entradas USB (6,7), permitindo o envio de informações para o console e posteriormente, enviadas para o fone de ouvido, o qual enviará o estímulo acústico selecionado ao paciente.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

[018] Os potenciais evocados auditivos corticais compõem um teste clínico que vem sendo utilizado para avaliar as respostas auditivas evocadas eletrofisiológicas decorrente da estimulação acústica, especialmente no córtex auditivo e nas áreas de associação, sendo de extrema importância para o processamento auditivo central. Para que o mesmo ocorra, além do posicionamento adequado dos eletrodos, o paciente deve estar acordado, mas não necessita de respostas voluntárias pelo mesmo. Embora exista tal equipamento, o mesmo só é utilizado na prática clínica com o estímulo acústico do fabricante e sem uma padronização de normalidade para pacientes com microcefalia ou com outros transtornos centrais que afetem o processamento auditivo central. Do contrário, a ausência de tal equipamento não permite um diagnóstico mais preciso para estas populações, pois a falta de liberdade na utilização de diferentes estímulos acústicos impede a caracterização das perdas auditivas centrais.

6/10

[019] Tendo em vista esses problemas e no propósito de superá-los foi desenvolvido este dispositivo simplificado possível de ser utilizado em associação com os equipamentos já existentes no mercado possibilitando a utilização de diferentes estímulos acústicos com padronizações definidas para o diagnóstico das perdas auditivas centrais nas populações de pacientes com microcefalia e com outros transtornos neurológicos centrais que culminam com os transtornos do processamento auditivo central.

[020] Esse novo dispositivo soluciona as inconveniências referidas anteriormente, uma vez que possibilita a inserção de estímulos mais complexos na realização do exame ativando áreas mais extensas do córtex cerebral (BISHOP, D. V. M.; HARDIMAN, M. J.; BARRY, J. G. Lower-Frequency Event-Related Desynchronization: A Signature of Late Mismatch Responses to Sounds, Which Is Reduced or Absent in Children with Specific Language Impairment. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 46, p. 15578–15584, 2010; NÄÄTÄNEN, R. et al. Automatic auditory intelligence: An expression of the sensory-cognitive core of cognitive processes. **Brain Research Reviews**, v. 64, n. 1, p. 123–136, 2010; NOORDENBOS, M. W. et al. Neural evidence of allophonic perception in children at risk for dyslexia. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 8, p. 2010–2017, 2012; ORAM CARDY, J. E. et al. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. **Neuroreport**, v. 16, n. 5, p. 521–525, 2005; RAGÓ, A. et al. Effect of maturation on suprasegmental speech processing in full- and preterm infants: A mismatch negativity study. **Research in Developmental Disabilities**, v. 35, n. 1, p. 192–202, 2014; ROBERTS, T. P. L. et al. Auditory magnetic mismatch field latency: A biomarker for language impairment in autism. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 3, p. 263–269, 2011; SHARMA, M. et al. Electrophysiological and behavioral evidence of auditory processing deficits in children with reading disorder. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 5, p. 1130–1144, 2006).

[021] Além disso, por meio das funcionalidades do objeto da presente patente, o profissional poderá realizar o teste em diferentes contextos clínicos, possibilitando

7/10

ampliar as possibilidades diagnósticas e realizar novas pesquisas com novos estímulos acústicos em outras populações.

RESULTADOS OBTIDOS

[022] A pesquisa com as combinações de palavras-chaves totalizou 284 patentes e 155 artigos científicos. Em relação às patentes, o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), que detém as patentes depositadas no Brasil, não apresentou nenhum número de registro. Já a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO) e o Escritório de Patentes Europeu – Especenet (EPO) que realizam as buscas em diversos países incluindo países europeus e mais de 90 outros países, apresentaram 68 e 13 patentes, respectivamente. Quando observados os resultados na Derwent Innovations Index da Thomson Reuters Scientific (DERWENT), foram encontrados 43 registros assim como no United States Patent and Trademark Office (USPTO) foram encontradas 160, sendo esta última base voltada para patentes depositadas somente nos Estados Unidos da América (tabela 1).

Tabela 1 – Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chave nas principais bases de patentes, sem refinar.

Combinações de palavras-chaves	INPI	WIPO	DERWENT	EPO	USPTO
audição “e” potencial evocado auditivo*	0	0	0	0	0
<i>auditory</i> “AND” <i>auditory evoked potential</i> *	0	68	43	13	160

[023] Legenda: INPI- Instituto Nacional de Propriedade Intelectual; WIPO - Organização Mundial da Propriedade Intelectual; DERWENT - *Derwent Innovations Index da Thomson Reuters Scientific*; EPO - Escritório de Patentes Europeu – Especenet; USPTO - *United States Patent and Trademark Office*; - dados não encontrados nas referidas bases. Fonte: Autoria própria (2018).

[024] A tabela 2 expõe os achados nas bases de dados eletrônicas investigadas. Observou-se que ao utilizar os mesmos descritores em língua portuguesa, nenhum

8/10

artigo foi identificado no Pubmed. Entretanto, ao serem utilizados os descritores em inglês, tanto foram localizados artigos no Pubmed como houve um aumento expressivo de artigos nas outras bases de dados.

Tabela 2 – Resultados da busca de artigos científicos relacionados à temática, por combinações de palavras-chave nas principais bases de dados, sem refinar.

Combinações de palavras-chaves	SCIELO	LILACS	PUBMED
(microcefalia OR doenças do Sistema nervosa central) AND (equipamentos e provisões OR dispositivo OR chip OR sensor OR aparelho) AND resposta auditiva de longa latência	5	27	0
(microcephaly OR nervous system diseases) AND (equipment and supplies OR gadget OR chip OR sensor OR device) AND auditory long latency response	33	88	35

[025] Legenda: SCIELO - *Scientific Electronic Library Online*; LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); - dados não encontrados nas referidas bases. Fonte: Autoria própria (2018).

Tabela 3 – Resultados da busca de artigos científicos relacionados à temática, por combinações de palavras-chave nas principais bases de dados, após refinamento.

Combinações de palavras-chaves	SCIELO	LILACS	PUBMED
(microcefalia OR doenças do Sistema nervosa central) AND (equipamentos e provisões OR dispositivo OR chip OR sensor OR aparelho) AND resposta auditiva de longa latência	1	1	0

9/10

(microcephaly OR nervous system diseases) AND (equipment and supplies OR gadget OR chip OR sensor OR device) AND auditory long latency response	0	0	0
---	---	---	---

[026] Legenda: SCIELO - *Scientific Electronic Library Online*; LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); - dados não encontrados nas referidas bases. Fonte: Autoria própria (2018).

[027] Após a verificação de duplicidade de registros e refinamento da busca, reduziu-se o total de documentos para 01 documento que corresponde a um artigo que foi localizado tanto na base scielo como na Lilacs (tabela 3) e 04 patentes (tabela 4). Estes resultados foram selecionados para a realização das análises.

Tabela 4 – Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chave nas principais bases de patentes após refinamento.

Combinações de palavras-chaves	INPI	WIPO	DERWENT	EPO	USPTO
audição “e” potencial evocado auditivo*	0	0	0	0	0
<i>auditory</i> “AND” auditory evoked potential*	0	2	0	1	1

[028] Legenda: INPI- Instituto Nacional de Propriedade Intelectual; WIPO - Organização Mundial da Propriedade Intelectual; DERWENT - *Derwent Innovations Index da Thomson Reuters Scientific*; EPO - Escritório de Patentes Europeu – Especenet; USPTO - *United States Patent and Trademark Office*; - dados não encontrados nas referidas bases. Fonte: Autoria própria (2018).

10/10

[029] Diante do exposto, pôde-se observar que a produção tecnológica brasileira não se fez presente nos resultados apresentados e que, mesmo os grandes depositantes mundiais não se sobressaíram na contribuição em termos de pesquisa e inovação. O primeiro fato, pode ser justificado pelo longo período de maturação tecnológica que as tecnologias em desenvolvimento, especialmente a médica, apresentam no Brasil (SILVA, M. L. et al. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE PROCESSOS E EQUIPAMENTOS PARA REABILITAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA. *Cad. Prospec.*, v. 10, n. 3, p. 541–551, 2017). Já o segundo, pode ser justificado, talvez, pela existência de outras tecnologias que apresentem as funções similares ao dispositivo proposto e com custo mais acessível quando comparado aos custos destas no Brasil.

VANTAGENS DA PATENTE

[030] A patente tem como sua principal vantagem, proporcionar o desenvolvimento de pesquisa e inovação que auxiliem no diagnóstico da perda auditiva central na microcefalia e em outras doenças do sistema nervoso central que comprometam o processamento auditivo central.

1/1

DESENHOS

Fig. 1

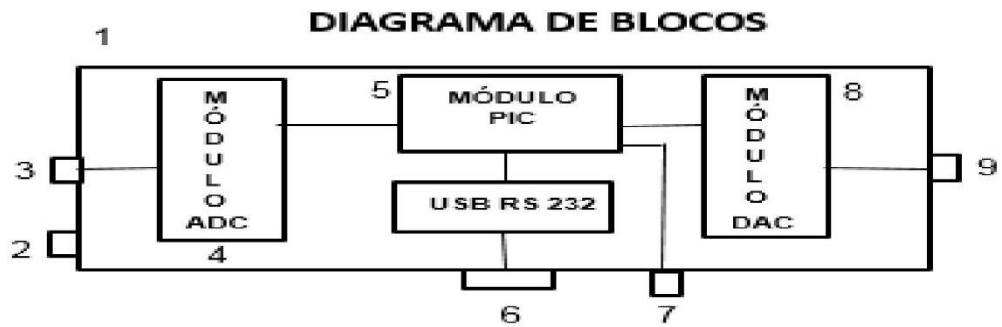
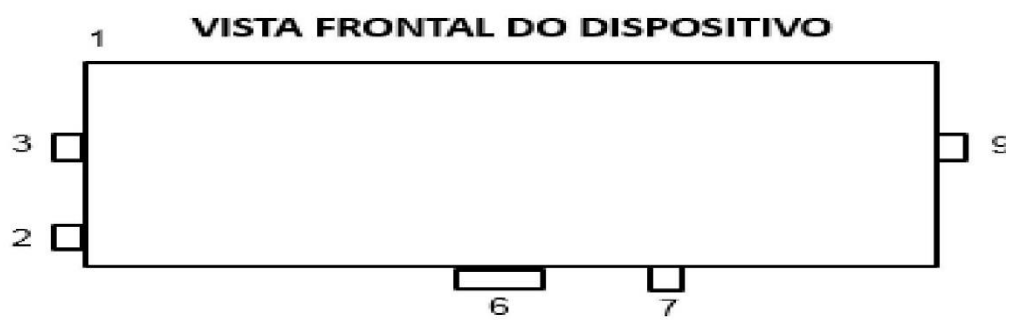


Fig. 2



1/1

REIVINDICAÇÕES

-) Dispositivo para diagnóstico de alterações auditivas centrais **caracterizado por** compreender um console (1) com uma entrada para fonte de alimentação (2), uma porta de entrada para os estímulos do BERA (3), um módulo ADC (4), um módulo PIC (5), duas comunicações seriais USB para PC/notebook (6, 7), um módulo DAC (8) e uma saída de som para fones de ouvidos (9).

RESUMO

DISPOSITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES AUDITIVAS CENTRAIS EM PACIENTES COM MICROCEFALIA E OUTRAS PATOLOGIAS.

A presente patente refere-se a um dispositivo para diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia e outras patologias por meio da utilização de diferentes estímulos acústicos que podem ser selecionados previamente e que permitem eliciar os potenciais evocados auditivos corticais. O principal objetivo é identificar possíveis perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia. O processo é composto de um console com entrada para fonte de alimentação e saídas de som para fones de ouvidos. As configurações poderão ser selecionadas por meio do software próprio do dispositivo que será utilizado em PC/notebook, permitindo o envio de informações para o console e posteriormente, enviadas para o fone de ouvido, o qual enviará o estímulo acústico selecionado ao paciente. A mecânica descrita anteriormente permitirá que, por meio da escolha do avaliador, sejam utilizados diferentes estímulos acústicos para eliciar potenciais evocados auditivos e, assim, identificar de forma pormenorizada a existência de uma perda auditiva ao nível do córtex cerebral em pacientes com microcefalia.

6.2 Protótipo

6.2.1 Caracterização do sistema do dispositivo acessório

Durante o funcionamento, o *hardware* (dispositivo acessório) recebe o sinal analógico em sua entrada (*In*) e por meio do seu *software* são administrados, visualmente, os dados da onda recebida, além da possibilidade de alterar o conteúdo desta, de tal maneira que, a nova onda seja retornada ao dispositivo que dá continuidade ao processo do exame ao emitir o sinal em sua porta de saída (*Out*) que se conecta ao fone do paciente.

O dispositivo utiliza um sistema embarcado, com uma porta P10 fêmea mono (Entrada), uma porta P10 fêmea mono (Saída) e conexão USB para comunicação serial com computador. A arquitetura do *hardware* é capaz de receber sinais analógicos, oriundos de equipamento audiológico padrão já utilizado na prática clínica, digitalizar esses sinais por meio de conversão A/D (Analógico para Digital) com resolução de 24 bits e taxa de digitalização de 48 kHz. O sinal digitalizado é enviado ao *software* do dispositivo, por meio de cabo USB, a fim de aplicar as técnicas necessárias para troca da onda portadora do sinal. Além disso, o *hardware* tem as funções de receber o sinal digitalizado e processado pelo seu *software*, convertê-lo em sinal analógico através de conversão D/A (Digital para Analógico) para que possa ser utilizado no processo como estímulo acústico modulado em amplitude.

Toda a operação realizada pelo *hardware* em comunicação com o *software* acontece em tempo real para que o máximo desempenho seja alcançado e o mínimo de informações sejam perdidas.

O protótipo da patente encontra-se em fase de ajustes internos. Nas **figuras 9, 10 e 11** podem ser observadas a placa do circuito do dispositivo, composta por uma alimentação USB e entradas e saídas de áudio, amplificadores e filtros. Nas **figuras 12 e 13** pode ser vista a interface do *software* do dispositivo. A sua finalização obedece a etapas técnicas de ajustes em andamento para posterior aplicabilidade em projetos-piloto com humanos.

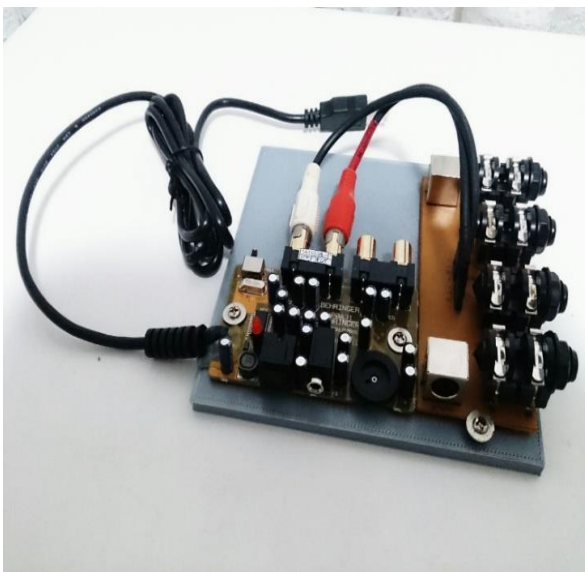


Figura 9 - Placa do circuito do dispositivo



Figura 10 – Dispositivo acessório

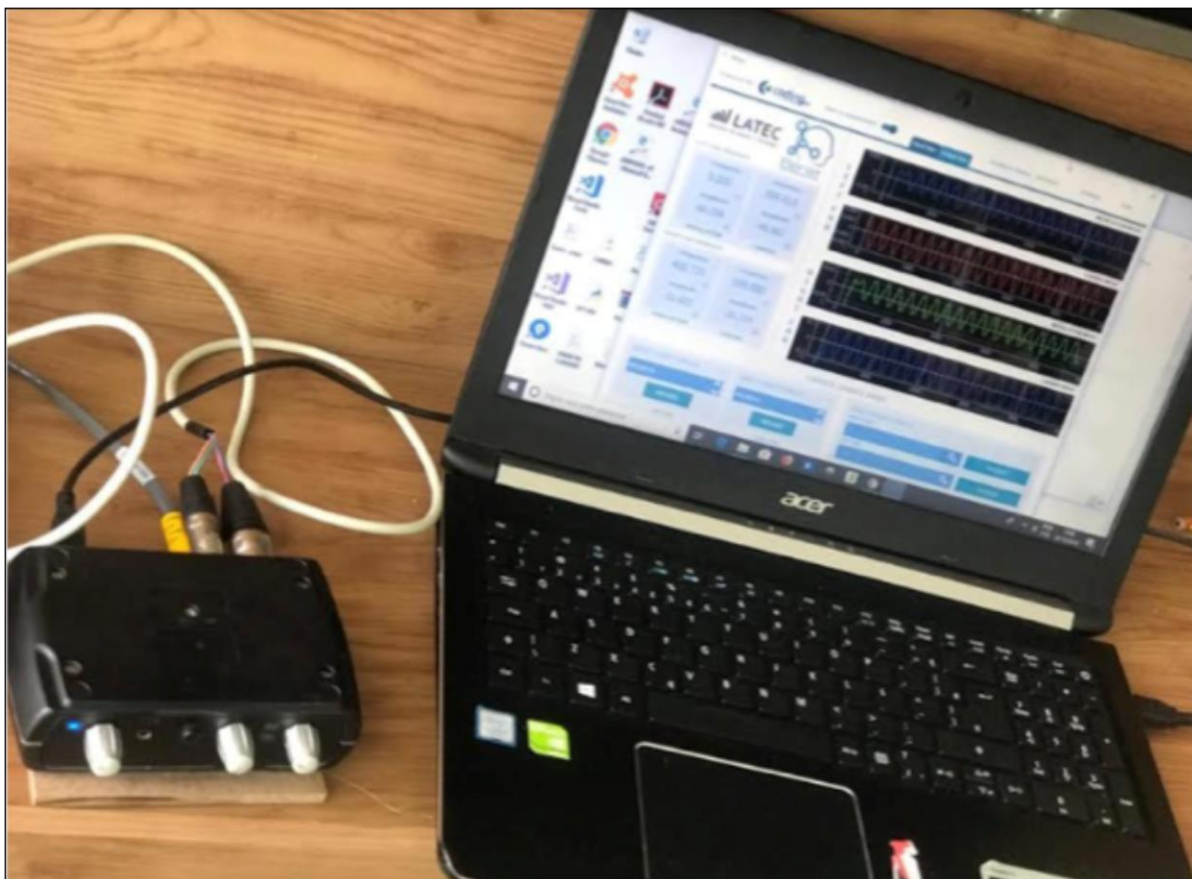


Figura 11 - Dispositivo acoplado ao notebook.

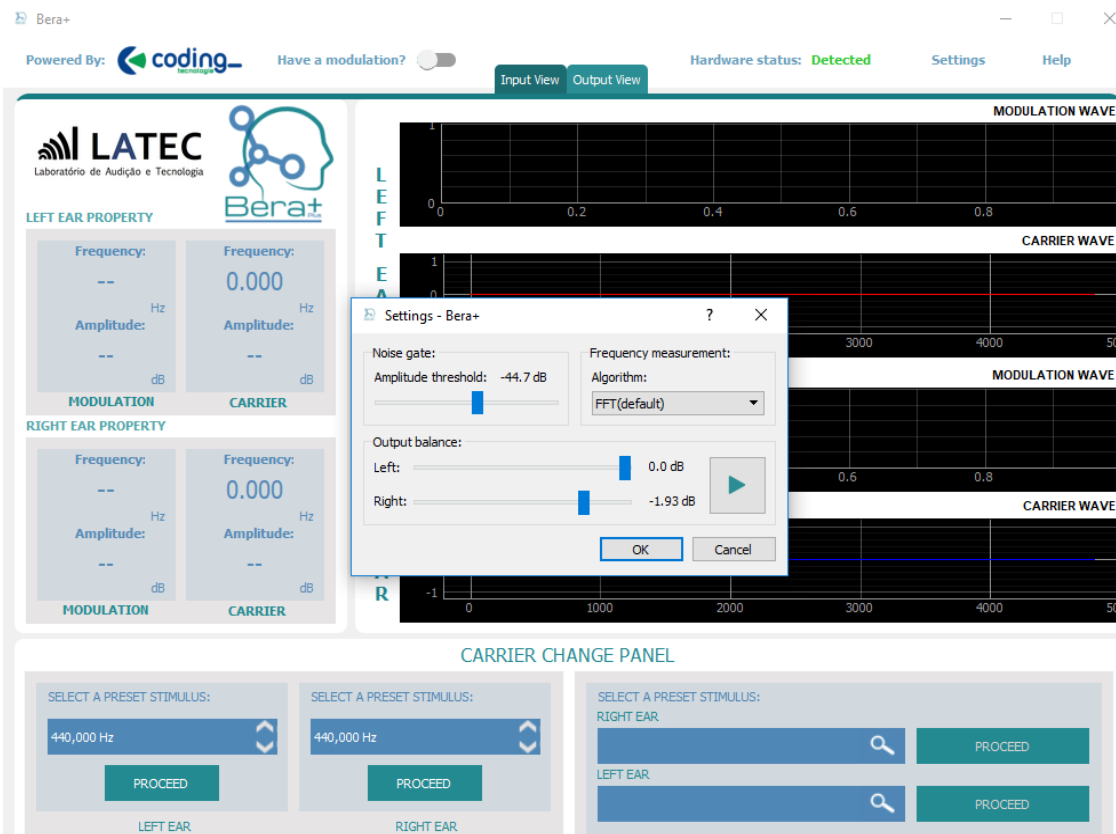


Figura 12 – Interface do software do dispositivo acessório

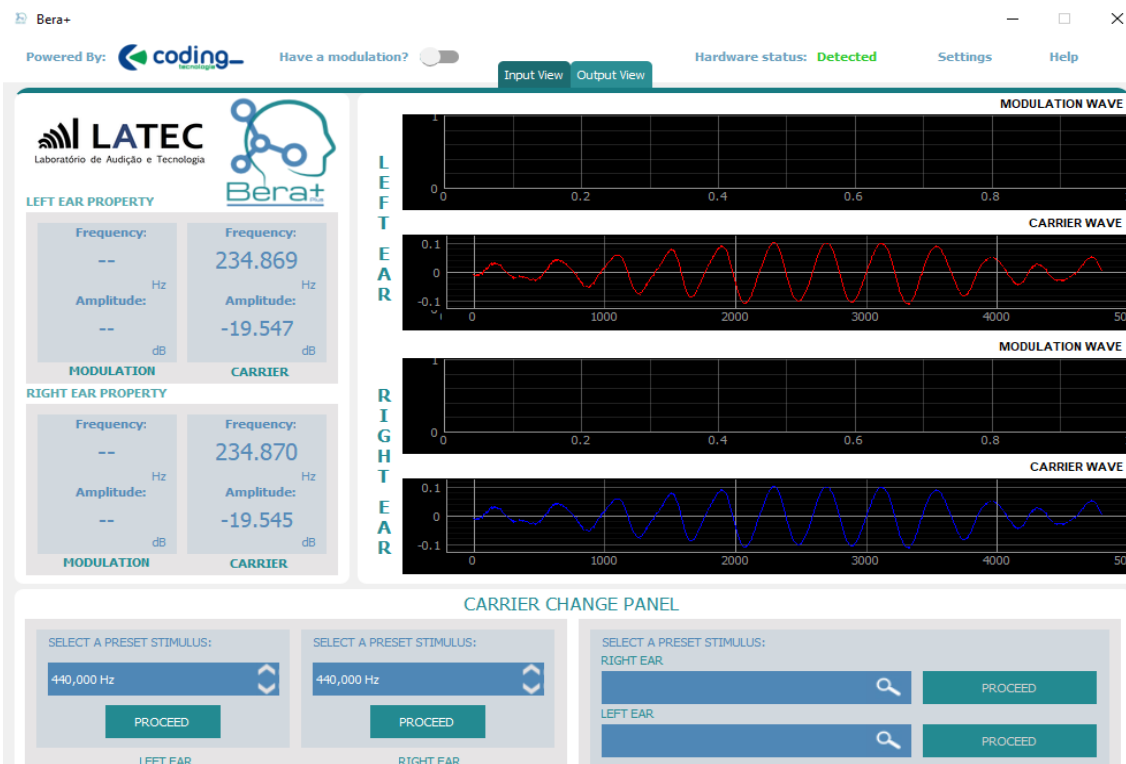


Figura 13 – Interface do software do dispositivo acessório

7 CONCLUSÃO

Por meio dos estímulos acústicos desenvolvidos e utilizados na aquisição dos PEACs, observou-se atraso na maturação cortical auditiva que compromete processos de detecção e controle inibitório dos estímulos acústicos. O dispositivo acessório permite a inserção de estímulos acústicos externos no equipamento padrão e será de grande valia para aumentar a precisão do diagnóstico na Audiologia. A presente pesquisa gerou inéditas contribuições na área de audiologia ao criar novos estímulos acústicos naturais de fala compatíveis com as práticas de pesquisa na inovação diagnóstica das perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia, e a criação do protótipo do dispositivo acessório.

8 PERSPECTIVAS

Por meio desta pesquisa foram desenvolvidos dois produtos que oferecem características compatíveis com inovação tecnológica na área de biotecnologia em saúde, especificamente no campo do diagnóstico das perdas auditivas centrais. O conhecimento de padrões de processamento auditivo central em crianças com microcefalia ainda é marcado por diversas lacunas; porém, de forma pioneira, o estudo com PEACs trouxe informações que precisam ser exploradas e, possivelmente, discutidas pela comunidade científica. Este estudo trouxe novas formas de entendimento e perspectivas de novos modelos de estudo para esta população de crianças. Pensando nisto, encontra-se em desenvolvimento um novo projeto que envolve o LATEC (UNCISAL) e a Universidade de Vanderbilt, Estados Unidos da América, para aprofundamento na análise dos potenciais evocados auditivos em crianças com microcefalia. O projeto propõe-se a estudar crianças com microcefalia secundária à infecção pelo vírus da zica, assim como crianças sem sinais de comprometimento neurológico, mas nascidas de mães infectadas pelo vírus da zica na gestação, além de um grupo controle. As crianças serão acompanhadas por cinco anos. Os recursos para a condução dos estudos serão solicitados ao governo americano por meio do *National Institutes of Health (NIH)*, na modalidade *Research Project Grant (R01)*. Assim, tanto os estímulos acústicos naturais de fala como o dispositivo acessório serão explorados de forma prospectiva ao longo dos cinco anos nas reavaliações periódicas das crianças selecionadas.

9 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS DESTA PESQUISA INSERIDOS NO PROJETO MAIOR

Apesar dos objetivos que fizeram parte desta tese serem pontuais, o projeto maior trouxe uma abordagem multiprofissional que mobilizou três esferas da sociedade, a universidade, o poder público e cidadãos, direta ou indiretamente, ligados à problemática da epidemia de Zika que instalou-se no Brasil a partir de 2015. Ao longo deste projeto vários objetivos foram alcançados e podem ser apreciados no artigo intitulado “*Permanent Multiprofessional Hearing Assessment Protocol for Children with Congenital Zika Virus Syndrome: from professional training to implementation in the public health system*” submetido à revista *Journal of Global Health (JoGH®)* (Anexo C) com Fator de Impacto de 4.195 (2017 *Journal Citation Reports®*). A execução da pesquisa originou um modelo de protocolo proposto para avaliação permanente para crianças com a SCVZ (Apêndice E - disponível em: <https://www.protocols.io/view/permanent-multiprofessional-auditory-assessment-pr-5jyg4pw/abstract>).

9.1 Artigo: Permanent Multiprofessional Hearing Assessment Protocol for Children with Congenital Zika Virus Syndrome: from professional training to implementation in the public health system

Title page

Permanent Multiprofessional Hearing Assessment Protocol for Children with Congenital Zika Virus Syndrome: from professional training to implementation in the public health system.

Klinger V T da Costa^{1, 3}

Rafaela C da S Bicas²

Aline T L Carnaúba^{3, 4}

Kelly C L de Andrade^{3, 4}

Sonia M S Ferreira³

Ana C F Frizzo^{1, 2}

Pedro de L Menezes^{1, 3, 4}

¹ Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil.

² Paulista State University, Marília, Brazil

³ Cesmac University Center, Maceió, Brazil.

⁴ State University of Health Sciences of Alagoas, Maceió, Brazil

Correspondence to: Klinger Vagner Teixeira da Costa. Avenida Tomaz Espíndola, 507. Farol, Maceió, Alagoas- Brazil. Postal code: 57051-000. Email: klingercostamcz@gmail.com. Phone number:+55 82 996808057.

In Brazil, at the end of 2014 and early 2015, epidemiological surveillance services in Northeastern states reported an outbreak of zika, and months later the first cases of newborns with microcephaly appeared. The first 42 investigated cases of microcephaly had IgM antiZIKV in serum in 90.5% of cases and 100% in cerebrospinal fluid (CSF) [1]. Until May 2017, 26 countries in the Americas reported confirmed cases of Congenital Zika Virus Syndrome (CZVS) and, in this period, out of 3,374 cases, 82% occurred in Brazil [2]. Currently, Zika virus has been documented in 84 countries or sub-regional areas and 31 countries reported microcephaly associated with the Zika virus [2].

In CZVS, there may be orthopedic, ophthalmic and neurological disorders, and sensorineural hearing loss occurs in 6% of cases [3]. The child with microcephaly has a higher risk of developing disabilities and cognitive impairment, worsened if hearing loss is associated [4]. Currently, such children are accompanied by multidisciplinary teams with early stimulation therapies adopted by the Brazilian Ministry of Health to promote development harmony across various functional organic systems (motor, sensory, proprioceptive, linguistic, cognitive, emotional and social) dependent or not of the Central Nervous System (CNS) maturation [5]. Early diagnosis of hearing loss, auditory rehabilitation and the use of appropriate therapies can provide positive results, since the period of greater neuronal plasticity ranges from birth to 2 years of age [6]. In this early auditory assessment, cortical auditory evoked potentials (CAEPs) can be added to the Newborn Hearing Screening protocol (NHS) [7,8].

In 2016, due to the urgent need for a complete hearing assessment program, the research group of the Laboratory of Hearing and Technology (LATEC) at the State University of Health Sciences of Alagoas (UNCISAL), in partnership with the Secretariat of Health of Alagoas State, initiated a project whose main proposal was to evaluate the hearing of children with CZVS and to create a new auditory assessment protocol.

RESEARCH INITIATIVES TO CREATE A NEW REALITY

In order to create a new reality, some objectives were defined: 1- to integrate society, university and biotechnology; 2- to define an integrated and permanent assessment protocol for children with CZVS; 3- to train professionals to carry out the complementary tests.

1) Integrating Society, University and Biotechnology

Ciranda Group

Zika epidemic marked a period when several sectors of society came together to solve a national problem. In the state of Alagoas, a group of parents of children with microcephaly (Ciranda Group) was formed, coordinated by the Health Department of the State of Alagoas to provide assistance to families with children with CZVS/microcephaly (see photo A).



Photo A - Ciranda group, used with participants' consent.

University

The State University of Health Sciences of Alagoas (UNCISAL) embraces, as institutional mission, in addition to training health professionals, to develop research and to offer primary, secondary and tertiary health care services to society. UNCISAL offers, among its graduation courses, the school of medicine and the Speech and Hearing Therapy course, in addition to a post-graduation program in audiology. LATEC has been developing research in audiology for five years and is part of UNCISAL.

Biotechnology

LATEC works in an integrated way with graduation courses, postgraduate programs, and the assistance to the society for the generation of new biotechnologies directed to the auditory health. The laboratory currently counts with the participation of: students of medicine, speech and hearing therapists, students of audiology specialization, master's and doctoral students in biotechnology in health in partnership with the Federal University of Alagoas (UFAL), São Paulo State University (UNESP) and Cesmact University Centre.

At the height of the zika epidemic, UNCISAL has become a center of reference for childcare. As the Ministry of Health hearing assessment protocol was used, LATEC researchers realized the urgent need for new diagnosis methods, protocol modification and extension. Hence, a research project for a complete and multiprofessional auditory assessment was developed, with the challenge of integrating society, university and biotechnology in favor of children with CZVS.

2) Integrated and Permanent Auditory Assessment Protocol

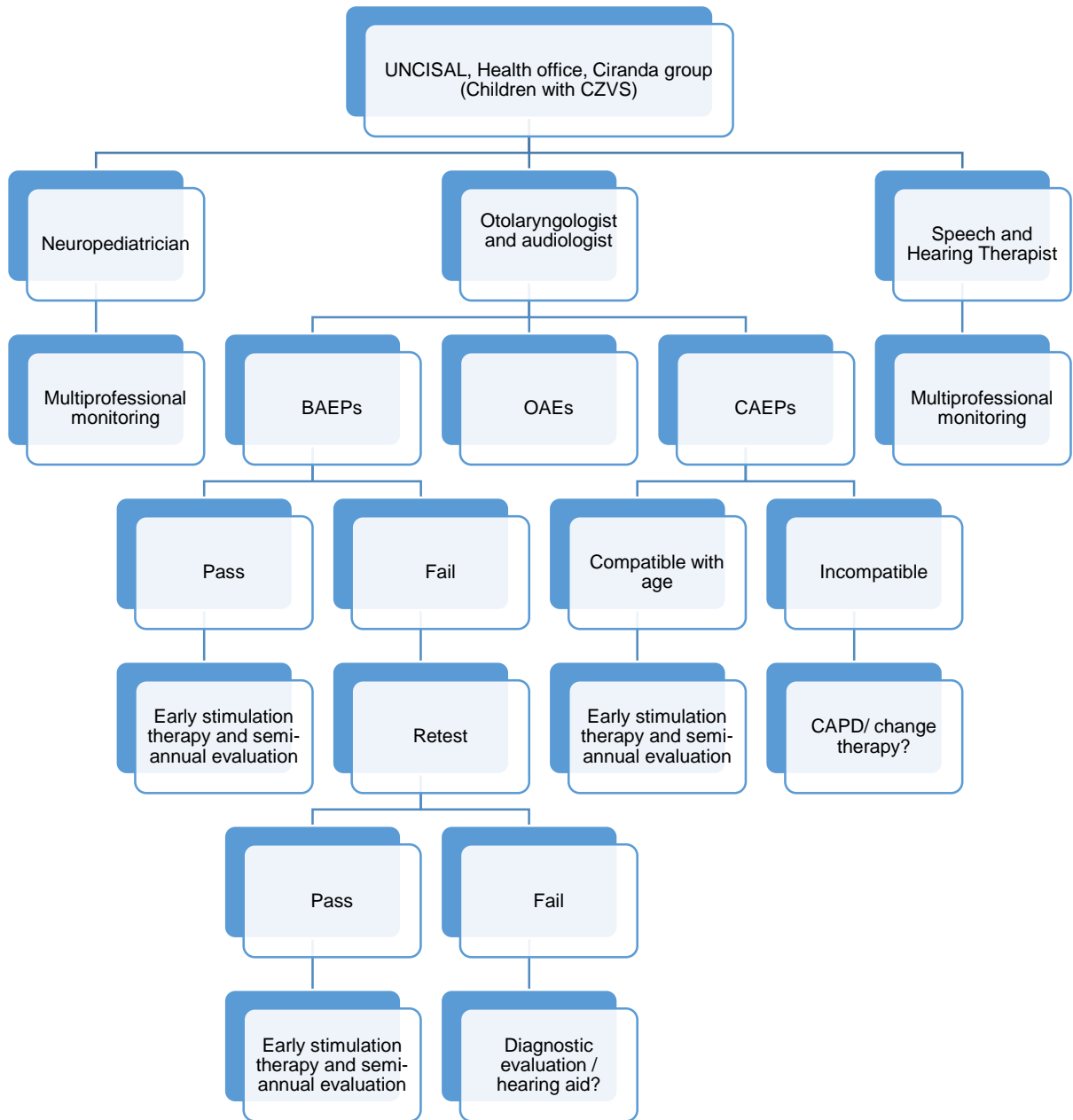
The current auditory assessment of the Ministry of Health in Brazil follows the Guidelines for Attention to Newborn Hearing Screening composed by otoacoustic emissions (OAEs) and brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) [9]. OAEs assess the cochlea while BAEPs assess the auditory pathway from the auditory nerve to the brainstem. The prevalence of 6% of hearing loss in this population refers to the peripheral involvement of the auditory pathway, while the prevalence of central hearing loss remains unknown. Central auditory loss leads to central auditory processing disorders (CAPD) affecting language, learning and communication, especially in children [8]. In microcephaly, the assessment should be performed in a broader way;

the cerebral auditory cortex is affected and BAEPs do not assess this part of the auditory pathway. Thus, cortical auditory evoked potentials (CAEPs) can be added to the Newborn Hearing Screening protocol (NHS) to assess the cerebral auditory cortex in children with CZVS. However, central auditory assessment requires trained professionals and multiprofessional teams composed by physicians and speech and hearing therapists.

In conducting the research, the first step was the active participation of the Secretariat of Health in bringing LATEC researchers to the Ciranda group with educational meetings and detailed explanations of the research objectives. The children with CZVS were then referred for auditory assessment based on the newly developed protocol.

The obtained results allowed to apply a new protocol that differs in several aspects from the Guidelines of Attention to Neonatal Hearing Screening of the Ministry of Health (see Figure 1). The most important point is the indispensable assessment of the cerebral auditory cortex through CAEPs with natural human speech acoustic stimuli, developed in the LATEC, and some benefits are expected:

- a) Assessment of the cerebral auditory cortex,
- b) Complete and precise auditory diagnosis,
- c) Monitoring, prognosis and documentation of treatment efficacy, as such technology is an objective measure of auditory impairment at the central nervous system;
- d) Cost-benefit evaluation of the used therapies funded with public health system financial resources and help to redirect such therapies when necessary.



BAEPs: Brainstem Auditory Evoked Potentials.
 CAEPs: Cortical Auditory Evoked Potentials.
 CAPD: Central Auditory Processing Disorder.
 OAEs: Otoacoustic Emissions.
 UNCISAL: State University of Health Sciences of Alagoas
 CZVS: Congenital Zika Virus Syndrome.

Figure 1-New permanent multiprofessional auditory assessment protocol for children with CZVS.

3) Professional training to carry out complementary examinations

The state of Alagoas has about 15 units of hearing care and the new protocol is currently in the implementation phase. All units are already equipped for performing the CAEPs exam, as the equipment performs both the BAEPs and the CAEPs, in addition to the natural acoustic speech stimuli, and they are available in all units.

Consolidated results

During the three years of research, several benefits have been achieved through the joint work of the government (Secretariat of Health), society (Ciranda group), universities (UNCISAL, UFAL, UNESP, Cesium University Center) and research in biotechnology:

- 1) 27 children with microcephaly underwent assessment of the entire auditory pathway, focusing on the central auditory processing;
- 2) Multiprofessional task force for screening undiagnosed children of CZVS, when about 80 children were evaluated;
- 3) Guidance for parents of children with microcephaly on hearing health (Ciranda group);
- 4) Training of six audiologists with experience in CAEPs in children with microcephaly;
- 5) Training of one master's student, one doctoral student and one Doctor in Biotechnology with CAEPs experience in children with microcephaly;
- 6) Organization of the 1st International Conference on Microcephaly and Hearing, held in November 2017.

FINAL CONSIDERATIONS AND FUTURE PLANS

Faced with an epidemiological crisis in Brazil, in 2015, society experienced a moment of panic and many families - mostly poor, needy families - were affected. Living in poverty limits the prospects for growth and social development, especially when the family has a child with multiple physical and congenital disabilities. In spite of the shocking clinical condition of a child with CZVS, one has also to consider the children who do not have the syndrome but were born to mothers infected by the zika virus during pregnancy - will these children develop typical cognitive and central auditory processing skills throughout childhood and adolescence? We believe that children with microcephaly in CZVS represent the apex of a pyramid in which children (without the

syndrome and born to mothers infected with the virus in the gestation) may be at their base, and these children may build up future intellectual limitations due to congenital disorders secondary to subtle damages caused by the virus to the central nervous system. Therefore, thinking about an uncertain future, developing new technologies, mobilizing society and training professionals are indispensable measures to minimize the social impact of a new zika outbreak. As children with or without the syndrome, born in the zika era, will grow, new demands will arise. The local implementation of the new protocol is already a reality; the next challenge is to show the importance of this new measure to science and to have the scientific support to advise its implementation throughout the country. Thus, the integration of society, university and biotechnology can show results capable of modifying both a local reality and the national scenario, in addition to being expanded to any society that experiences similar health conditions.

Acknowledgments: The authors would like to thank the State University of Health Sciences of Alagoas, Federal University of Alagoas, Cesmac University Center and the Paulista State University for their valuable support. We also thank Maria do Rosário Vasconcelos Lima and Yana Aline de Moraes Mélo for helping us to build a relationship of trust, love and respect with the families of children with CZVS.

Ethics and consent: The Research Ethics Committees of State University of Health Sciences of Alagoas approved the research on humans described in this project.

Funding: Activities reported in this publication were supported by the State of Alagoas Research Support Fund (FAPEAL) under Process number 60030 000885/2016. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Authorship contributions: KVTC, RCSB, ATLC, KCLA and SMSF contributed to the conception, design and drafting of the work; KVTC, ACFF and PLM revised it critically for important intellectual content and approved the version to be published.

Competing interests: The authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare no competing interests.

References

ABRAMOV, D. M. et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. **Neurology**, v. 90, n. 7, p. e1–e9, 2018.

ALVARENGA, K. DE F. et al. Influência dos contrastes de fala nos potenciais evocados auditivos corticais. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 3,

p. 336–341, 2013a.

ALVARENGA, K. F. et al. Development of P1 cortical auditory evoked potential in children presented with sensorineural hearing loss following cochlear implantation : a longitudinal study. **CoDAS**, v. 25, n. 6, p. 521–526, 2013b.

BELIN, P. et al. Lateralization of speech and auditory temporal processing. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 536–540, 1998.

BOEMIO, A. et al. Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 389–395, 2005.

CEPONIENE, R.; RINNE, T.; NÄÄTÄNEN, R. Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 113, n. 6, p. 870–882, 2002.

CUNNINGHAM, J. et al. Speech-evoked neurophysiologic responses in children with learning problems: Development and behavioral correlates of perception. **Ear and Hearing**, v. 21, p. 554–568, 2000.

DINTEREN, R. et al. P300 development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, 2014.

DUN, B. VAN; CARTER, L.; DILLON, H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. **Audiology Research**, v. 2, p. 65–76, 2012.

EDWARDS, L. C. Children with cochlear implants and complex needs: A review of outcome research and psychological practice. **Journal of Deaf Studies and Deaf Education**, v. 12, n. 3, p. 258–268, 2007.

ENOKI, H. et al. The effects of age on the N200 component of the auditory event-related potentials. **Cognitive Brain Research**, v. 1, p. 161–167, 1993.

FRIZZO, A. C. F. Auditory evoked potential: A proposal for further evaluation in children with learning disabilities. **Frontiers in Psychology**, v. 6, n. JUN, p. 1–5, 2015.

HALL III, J. W. OVERVIEW OF AUDITORY NEUROPHYSIOLOGY. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: HALL III, J. W., 2006a. p. 1–34.

HALL III, J. W. P300 RESPONSE. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006b. p. 518–547.

JOHNSTONE, S. J. et al. Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. **International Journal of Psychophysiology**, v.

24, p. 223–238, 1996.

JUNQUEIRA, C. A. O.; COLAFÊMINA, J. F. Investigation of inter- and intra-examiner stability to P300 auditory identification: analysis of errors. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 4, p. 468–478, 2002.

KRAL, A.; SHARMA, A. Developmental Neuroplasticity After Cochlear Implantation. **Trends Neurosci**, v. 35, n. 2, p. 111–122, 2013.

KUSHNERENKO, E. et al. Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. **COGNITIVE NEUROSCIENCE AND NEUROPSYCHOLOGY NEUROREPORT**, v. 13, p. 47–51, 2001.

MARTIN, L. et al. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 71, p. 375–381, 1988.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications** Washington, DCPAHO, , 2016.

PATEL, T. R. et al. Cortical Auditory Evoked Potentials to Evaluate Cochlear Implant Candidacy in an Ear with Long-standing Hearing Loss. **Annals of Otology, Rhinology and Laryngology**, v. 125, n. 10, p. 1–4, 2016.

PONTON, C. W. et al. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 2, p. 220–236, 2000.

PONTON, W. et al. Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. **Ear and hearing**, v. 17, p. 430–437, 1996.

RIAZ, N. et al. Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age. **Int J Psychophysiol**, v. 95, n. 2, p. 77–93, 2015.

RIGGINS, T.; SCOTT, L. S. P300 development from infancy to adolescence. **Psychophysiology**, n. December 2018, p. 1–30, 2019.

ROMERO, A. C. L. et al. Cortical auditory evoked potential in babies and children listeners. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, n. xx, 2019.

SAMSON, F. et al. Stimulus complexity and categorical effects in human auditory cortex: An Activation Likelihood Estimation meta-analysis. **Frontiers in Psychology**, v. 1, n. JAN, p. 1–23, 2011.

SANTOS, Y. K. DOS. **Avaliação dos potenciais evocados auditivos corticais por meio do estímulo de fala /ma/**. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2019.
SCHÖNWIESNER, M.; RÜBSAMEN, R.; VON CRAMON, D. Y. Hemispheric

asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 1521–1528, 2005.

SHARMA, A. et al. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 104, p. 540–545, 1997.

SHARMA, A. et al. Cortical Plasticity and Re-organization in Pediatric Single-Sided Deafness Pre- and Post- Cochlear Implantation: A Case Study. **Otol Neurotol**, v. 37, n. 24, p. 1–16, 2016.

SHARMA, M. et al. Effects of broadband noise on cortical evoked auditory responses at different loudness levels in young adults. **NeuroReport**, v. 25, n. 5, p. 312–319, 2014.

TREMBLAY, K. et al. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. **Ear and hearing**, v. 22, n. 2, p. 79–90, 2001.

TREMBLAY, K. L. et al. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 8, n. February, p. 1–13, 2014.

WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. **WHO Child Growth Standards: Head Circumference-for-Age, Arm Circumference-for-Age, Triceps Skinfold-for-Age and Subscapular Skinfold-for-Age: Methods and Development**. Geneva: World Health Organization, 2007.

WUNDERLICH, J. L.; CONE-WESSON, B. K.; SHEPHERD, R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. **Hearing Research**, v. 212, n. 1–2, p. 185–202, 2006.

ZAEHLE, T. et al. Excitability changes induced in the human auditory cortex by transcranial direct current stimulation: Direct electrophysiological evidence. **Experimental Brain Research**, v. 215, n. 2, p. 135–140, 2011.

ZATORRE, R. J.; BELIN, P. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. **Cerebral Cortex**, v. 11, n. 2, p. 946–953, 2001.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA SECUNDÁRIA

Ao longo da trajetória destes quase três anos do doutorado, foi possível participar de trabalhos secundários ao tema da pesquisa desta tese. Alguns destes trabalhos originaram-se dos estudos realizados durante o curso das disciplinas do programa de doutorado do Renorbio; outros trabalhos foram concretizados em parceria com colegas doutorandos do LATEC.

Esta produção científica secundária é composta por:

Duas patentes com solicitação de depósito pelo NIT-UFAL (Anexos D, E e F), três artigos publicados em revistas indexadas (Anexos G, H e I), dois capítulos de livros internacionais (Anexos J e L), dez capítulos de livros nacionais (Anexo M).

REFERÊNCIAS

- ABRAMOV, D. M. et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. **Neurology**, v. 90, n. 7, p. e1–e9, 2018.
- ALONSO, R.; SCHOCHAT, E. The efficacy of formal auditory training in children with (central) auditory processing disorders: behavioral and electrophysiological evaluation. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 5, p. 726–732, 2009.
- ALVARENGA, K. DE F. et al. Influência dos contrastes de fala nos potenciais evocados auditivos corticais. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 3, p. 336–341, 2013a.
- ALVARENGA, K. F. et al. Development of P1 cortical auditory evoked potential in children presented with sensorineural hearing loss following cochlear implantation: a longitudinal study. **CoDAS**, v. 25, n. 6, p. 521–526, 2013b.
- AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder. **American Academy of Audiology**, n. August, p. 51, 2010.
- ASHWAL, S. et al. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). **American Academy Of Neurology**, v. 73, p. 887–897, 2009.
- BAPTISTA, T.; QUAGHEBEUR, G.; ALARCON, A. Neuroimaging findings of babies with microcephaly and presumed congenital Zika virus infection. **bmj**, v. 2194, n. April, p. 1–2, 2016.
- BARKOVICH, A. . et al. A developmental and genetic classification for malformation of cortical development. **Neurology**, v. 65, n. 12, p. 1873–1887, 2005.
- BAXTER, P. S. et al. Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and Associated Growth Changes. **Pediatrics**, v. 124, n. 2, p. 590–595, 2009.
- BELIN, P. et al. Lateralization of speech and auditory temporal processing. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 536–540, 1998.
- BELLIS, T. J. Developing deficit-specific intervention plans for individuals with auditory processing disorders. **Seminars in Hearing**, v. 23, n. 4, p. 287–295, 2002.
- BELLIS, T. J.; BELLIS, J. D. Central auditory processing disorders in children and adults. In: CELESIA, G. G.; HICKOK, G. (Eds.). . **The Human Auditory System Fundamental Organization and Clinical Disorders**. 1. ed. New York: Elsevier B.V., 2015. v. 129p. 537–556.

- BESWICK, R.; DRISCOLL, C.; KEI, J. Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. **Ear and hearing**, v. 33, n. 6, p. 745–756, 2012.
- BICAS, R. C. DA S. **POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, 2019.
- BISHOP, D. V. M.; HARDIMAN, M. J.; BARRY, J. G. Lower-Frequency Event-Related Desynchronization: A Signature of Late Mismatch Responses to Sounds, Which Is Reduced or Absent in Children with Specific Language Impairment. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 46, p. 15578–15584, 2010.
- BOEMIO, A. et al. Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 389–395, 2005.
- BOSCARIOL, M. et al. Auditory processing disorder in patients with language-learning impairment and correlation with malformation of cortical development. **Brain and Development**, v. 33, n. 10, p. 824–831, 2011.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **DIRETRIZES DE ESTIMULAÇÃO PRECOCE Crianças de zero a 3 anos com Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor Decorrente de Microcefalia**.
- BUCHWALD, J. S. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing systems. **Clin Perinatol**, v. 17, n. 1, p. 57–66, 1990.
- CEPONIENE, R.; RINNE, T.; NÄÄTÄNEN, R. Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 113, n. 6, p. 870–882, 2002.
- CHERMAK, D. G.; MUSIEK, F. E. **Central auditory processing disorders: new perspectives**. 1. ed. San Diego: California Singular Publishing Group. Inc, 1997.
- COSTELLO, A. et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406- 406A, 1 jun. 2016.
- CUNNINGHAM, J. et al. Speech-evoked neurophysiologic responses in children with learning problems: Development and behavioral correlates of perception. **Ear and Hearing**, v. 21, p. 554–568, 2000.
- DAS, P. et al. Auditory evaluation of the microcephalic children with brain stem evoked response audiometry (BERA). **Indian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 54, n. 4, p. 376–380, 2010.

- DE FATIMA VASCO ARAGAO, M. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **Bmj**, v. 353, p. 1–10, 2016.
- DEL CAMPO, M.; JONES, K. L. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. **European Journal of Medical Genetics**, 2016.
- DIDONÉ, D. D.; GARCIA, M. V.; DA SILVEIRA, A. F. Long latency auditory evoked potential in term and premature infants. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 18, n. 1, p. 16–20, 2014.
- DINIZ JÚNIOR, J. et al. Cognitive potentials in children with learning disabilities. **Acta oto-laryngologica**, v. 117, p. 211–213, 1997.
- DINTEREN, R. et al. P300 development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, 2014.
- DOLK, H. The Predictive Value of Microcephaly During the First Year of Life for Mental Retardation At Seven Years. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 33, p. 974–983, 2008.
- DUARTE, J. L. et al. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 75, n. 2, p. 231–236, 2009.
- DUARTE, J. L.; ALVARENGA, K. D. F.; COSTA, O. A. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 6, p. 780–785, 2004.
- DUN, B. VAN; CARTER, L.; DILLON, H. Sensitivity of cortical auditory evoked potential detection for hearing-impaired infants in response to short speech sounds. **Audiology Research**, v. 2, p. 65–76, 2012.
- EDWARDS, L. C. Children with cochlear implants and complex needs: A review of outcome research and psychological practice. **Journal of Deaf Studies and Deaf Education**, v. 12, n. 3, p. 258–268, 2007.
- ENOKI, H. et al. The effects of age on the N200 component of the auditory event-related potentials. **Cognitive Brain Research**, v. 1, p. 161–167, 1993.
- FELLMAN, V. et al. Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction? **Pediatric Research**, v. 56, n. 2, p. 291–297, 2004.
- FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO JÚNIOR, N. P. DE. Capítulo 42- Potenciais

- Evocados Auditivos Precoces. In: CAMPOS, A. A. H. DE; COSTA, H. O. O. (Eds.). . **Tratado de Otorrinolaringologia**. São Paulo: Roca, 2002. v. 1p. 522–529.
- FRIZZO, A. C. F. Auditory evoked potential: A proposal for further evaluation in children with learning disabilities. **Frontiers in Psychology**, v. 6, n. JUN, p. 1–5, 2015.
- GERHOLD, M. M. et al. An ERP Study of Response Inhibition in the Auditory Domain in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Alcoholism, clinical and experimental research**, p. 1–11, 2016.
- GODERIS, J. et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. 972–982, 2014.
- GORGA, M. P. et al. AUDITORY BRAINSTEM RESPONSES FROM CHILDREN THREE MONTHS TO THREE YEARS OF AGE: NORMAL PATTERN S OF RESPONSE II. **Journal of Speech and Hearing Research**, v. 32, p. 281–288, 21989.
- GRIFFITHS, T. D. Central auditory pathologies. **British Medical Bulletin**, v. 63, p. 107–120, 2002.
- HALL III, J. W. Anatomy and Physiology Boston: Allyn & Bacon, 1992. cap. 2, p. 41-69. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **Handbook of Auditory Evoked Responses**. Boston: Allyn & Bacon, 1992. p. 41–69.
- HALL III, J. W. OVERVIEW OF AUDITORY NEUROPHYSIOLOGY. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: HALL III, J. W., 2006a. p. 1–34.
- HALL III, J. W. ANATOMY AND PHYSIOLOGY PRINCIPLES OF AUDITORY RESPONSES. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006b. p. 35–57.
- HALL III, J. W. Auditory Middle-Latency Response (AMLR). In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006c. p. 441–487.
- HALL III, J. W. Auditory Late Responses (ALR). In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006d. p. 488–517.
- HALL III, J. W. Mismatch Negativity (MMN) Response. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006e. p. 548–580.

- HALL III, J. W. P300 RESPONSE. In: HALL III, J. W. (Ed.). . **NEW HANDBOOK OF AUDITORY EVOKED RESPONSES**. 1. ed. Boston: Pearson Education, 2006f. p. 518–547.
- HARRIS, S. R. Congenital idiopathic microcephaly in an infant: congruence of head size with developmental motor delay. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 16, n. 2, p. 129–132, 2013.
- HARRIS, S. R. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. **Canadian family physician**, v. 61, n. 8, p. 680–684, 2015.
- HE, C.; HOTSON, L.; TRAINOR, L. J. Development of infant mismatch responses to auditory pattern changes between 2 and 4 months old. **European Journal of Neuroscience**, v. 29, p. 861–867, 2009.
- HOYME, H. E. et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Pediatrics**, v. 138, n. 2, p. e20154256–e20154256, 2016.
- JIANG, Z. D.; BROSI, D. M.; WILKINSON, A. R. Comparison of brainstem auditory evoked responses recorded at different presentation rates of clicks in term neonates after asphyxia. **Acta Paediatr.**, v. 90, p. 1416–1421, 2001.
- JIANG, Z. D.; BROSI, D. M.; WILKINSON, A. R. Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term. **Pediatric research**, v. 51, n. 4, p. 454–459, 2002.
- JIANG, Z. D.; BROSI, D. M.; WILKINSON, A. R. Brain-stem auditory function in very preterm infants with chronic lung disease: Delayed neural conduction. **Clin Neurophysiol**, v. 117, n. 7, p. 1551–1559, 2006.
- JOHNSON, J. L. et al. A Multicenter Evaluation of how Many Infants with Permanent Hearing Loss Pass a Two-Stage Otoacoustic Emissions/Automated Auditory Brainstem Response Newborn Hearing Screening Protocol. **PEDIATRICS**, v. 116, n. 3, p. 663–672, 2005.
- JOHNSTONE, S. J. et al. Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. **International Journal of Psychophysiology**, v. 24, p. 223–238, 1996.
- JUNQUEIRA, C. A. O.; COLAFÊMINA, J. F. Investigation of inter- and intra-examiner stability to P300 auditory identification: analysis of errors. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 4, p. 468–478, 2002.

- KIMISKIDIS, V. K. et al. Sensorineural hearing loss and word deafness caused by a mesencephalic lesion: clinicoelectrophysiologic correlations. **Otology & neurotology**, v. 25, p. 178–182, 2004.
- KRAL, A.; SHARMA, A. Developmental Neuroplasticity After Cochlear Implantation. **Trends Neurosci**, v. 35, n. 2, p. 111–122, 2013.
- KRAUS, N. et al. **Absent auditory brain stem response: Peripheral hearing loss or brain stem dysfunction?** *The Laryngoscope*, 1984.
- KRAUS, N. et al. Auditory middle latency responses in children: Effects of age and diagnostic category. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 62, p. 343–351, 1985.
- KRAUS, N. et al. Mismatch negativity in the neurophysiologic/behavioral evaluation of auditory processing deficits: a case study. **Ear Hear**, v. 14, n. 4, p. 223–234, 1993.
- KRAUS, N.; KILENY, P.; MCGEE, T. Potenciais evocados auditivos de média latência. In: KATZ, J. (Ed.). . **Tratado de Audiologia Clínica**. 1. ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 384–402.
- KUSHNERENKO, E. et al. Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. **COGNITIVENEUROSCIENCE ANDNEUROPSYCHOLOGY NEUROREPORT**, v. 13, p. 47–51, 2001.
- KUSHNERENKO, E. **Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy**. [s.l.] University of Helsinki, 2003.
- LEAL, M. C. et al. **Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil , November 2015 – May 2016**.
- LEAL, M. C.; RAMOS, D. S.; CALDAS NETO, S. **Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection (REVIEW ARTICLE)**. *Top Magn Reson Imaging*, 28, p. 19–22, 2019.
- LEE, J. Y.; BOWDEN, D. S. Rubella virus replication and links to teratogenicity. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 4, p. 571–587, 2000.
- LEGATT, A. D. Electrophysiologic auditory tests. In: CELESIA, G. G.; HICKOK, G. (Eds.). . **The Human Auditory System Fundamental Organization and Clinical Disorders**. 1. ed. New York: Elsevier B.V., 2015. v. 129p. 289–311.
- LI, C. et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 1, p. 120–126, 2016.
- LOEWY, D. H.; CAMPBELL, K. B.; BASTIEN, C. The mismatch negativity to frequency

deviant stimuli during natural sleep. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 98, p. 493–501, 1996.

LOVIO, R. et al. Reading skill and neural processing accuracy improvement after a 3-hour intervention in preschoolers with difficulties in reading-related skills. **Brain Research**, v. 1448, p. 42–55, 2012.

LUO, J. J.; KHURANA, D. S.; KOTHARE, S. V. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 20, p. 383–388, 2013.

MACAMBIRA, Y. K. S. **Avaliação dos potenciais evocados auditivos corticais por meio do estímulo de fala /ma/**. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2019.

MANGUNATMADJA, I.; WIDODO, D. P.; PUSPONEGORO, H. D. Brainstem auditory evoked potentials in children with microcephaly. **Pediatr Indones**, v. 43, p. 28–30, 2003.

MARTIN, L. et al. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 71, p. 375–381, 1988.

MARTINES, R. B. et al. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 6, p. 159–160, 2016.

MCGEE, T.; KRAUS, N. Auditory development reflected by middle latency response. **Ear and hearing**, v. 17, n. October, p. 419–429, 1996.

MUSIEK, F. E.; BARAN, J. A. **The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates**. [s.l.: s.n.].

MUSIEK, F. E.; LEE, W. W. Neuroanatomical correlates to central deafness. *Scandinavian Audiology*. **Scandinavian Audiology**, v. 49, p. 18–25, 1998.

MUSIEK, F.; SHINN, J.; HARE, C. Plasticity, Auditory Training, and Auditory Processing Disorders. **Seminars in Hearing**, v. 23, n. 4, p. 263–275, 2002.

NÄÄTÄNEN, R. et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 12, p. 2544–2590, 2007.

NÄÄTÄNEN, R. et al. Automatic auditory intelligence: An expression of the sensory-cognitive core of cognitive processes. **Brain Research Reviews**, v. 64, n. 1, p. 123–136, 2010.

- NIELSEN-BOHLMAN, L. et al. Differential auditory processing continues during sleep. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 79, p. 281–290, 1991.
- NOORDENBOS, M. W. et al. Neural evidence of allophonic perception in children at risk for dyslexia. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 8, p. 2010–2017, 2012.
- OPPITZ, S. J. et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and nonverbal stimuli. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 6, p. 647–652, 2015.
- ORAM CARDY, J. E. et al. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. **Neuroreport**, v. 16, n. 5, p. 521–525, 2005.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications** Washington, DCPAHO, , 2016. Disponível em: <https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf>http://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28Isero%29.pdf><https://www.quora.com/What-is-the>>
- PANG, T.; ATEFY, R.; SHEEN, V. Malformations of cortical development. **Neurologist**, v. 14, n. 3, p. 181–191, 2008.
- PARASKEVOPOULOS, E. et al. Evidence for training-induced plasticity in multisensory brain structures: An meg study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 1–9, 2012.
- PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A. Microcephaly. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l: s.n.]. v. 111p. 129–141.
- PATEL, T. R. et al. Cortical Auditory Evoked Potentials to Evaluate Cochlear Implant Candidacy in an Ear with Long-standing Hearing Loss. **Annals of Otology, Rhinology and Laryngology**, v. 125, n. 10, p. 1–4, 2016.
- PHILLIPS, J. S.; GAUNT, A.; PHILLIPS, D. R. Ootosyphilis: a neglected diagnosis? **Otology & neurotology**, v. 35, p. 1011–1013, 2014.
- PONTON, C. W. et al. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 2, p. 220–236, 2000.
- PONTON, W. et al. Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. **Ear and hearing**, v. 17, p. 430–437, 1996.
- PRATT, H. Middle Latency Responses. In: BURKARD, R.; DON, M.; EGGERMONT, J. J. (Eds.). . **Auditory Evoked Potencial**. 1. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins,

2007. v. 1p. 463–481.

RIAZ, N. et al. Maturation of cortical auditory evoked potentials (CAEPs) to speech recorded from frontocentral and temporal sites: three months to eight years of age. **Int J Psychophysiol**, v. 95, n. 2, p. 77–93, 2015.

RIGGINS, T.; SCOTT, L. S. P300 development from infancy to adolescence. **Psychophysiology**, n. December 2018, p. 1–30, 2019.

ROBERTS, T. P. L. et al. Auditory magnetic mismatch field latency: A biomarker for language impairment in autism. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 3, p. 263–269, 2011.

ROCHA-MUNIZ, C. N.; BEFI-LOPES, D. M.; SCHOCHAT, E. Mismatch negativity in children with specific language impairment and auditory processing disorder. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 81, n. 4, p. 408–415, 2015.

ROGERS, S. H. et al. Middle latency auditory evoked responses in normal term infants: a longitudinal study. **Neuropediatrics**, v. 20, n. 2, p. 59–63, 1989.

ROMERO, A. C. L. et al. Cortical auditory evoked potential in babies and children listeners. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, n. xx, 2019.

SALVIZ, M. et al. Otopathology in Congenital Toxoplasmosis. **Otol Neurotol**, v. 34, n. 6, p. 1165–1169, 2013.

SAMS, M. et al. Cerebral neuromagnetic responses evoked by short auditory stimuli. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 61, p. 254–266, 1985.

SAMSON, F. et al. Stimulus complexity and categorical effects in human auditory cortex: An Activation Likelihood Estimation meta-analysis. **Frontiers in Psychology**, v. 1, n. JAN, p. 1–23, 2011.

SAÚDE, M. DA. **DIRETRIZES DE ESTIMULAÇÃO PRECOCE- Crianças de zero a 3 anos com Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor Decorrente de Microcefalia** Ministério da Saúde., 2016.

SCHALL, U. Is it time to move mismatch negativity into the clinic? **Biological Psychology**, v. 116, p. 41–46, 2016.

SCHOCHAT, E. Potencial Evocado Auditivo de Média Latência. In: BEVILACQUA, M. CECILIA et al. (Eds.). . **Tratado de Audiologia**. 1. ed. São Paulo: Santos Editada, 2011. p. 217–229.

SCHÖNWIESNER, M.; RÜBSAMEN, R.; VON CRAMON, D. Y. Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 1521–1528, 2005.

- SHAFER, V. L. et al. Maturation of Mismatch Negativity in School-Age Children. **Ear and Hearing**, v. 23, p. 118–136, 2000.
- SHARMA, A. et al. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 104, p. 540–545, 1997.
- SHARMA, A. et al. Cortical Plasticity and Re-organization in Pediatric Single-Sided Deafness Pre- and Post- Cochlear Implantation: A Case Study. **Otol Neurotol**, v. 37, n. 24, p. 1–16, 2016.
- SHARMA, M. et al. Electrophysiological and behavioral evidence of auditory processing deficits in children with reading disorder. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 5, p. 1130–1144, 2006.
- SHARMA, M. et al. Effects of broadband noise on cortical evoked auditory responses at different loudness levels in young adults. **NeuroReport**, v. 25, n. 5, p. 312–319, 2014.
- SIDDIQUE, R. et al. Zika Virus Potentiates the Development of Neurological Defects and Microcephaly: Challenges and Control Strategies. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. April, p. 1–9, 2019.
- SUZUKI, T.; HIRABAYASHI, M.; KOBAYASHI, K. Auditory Middle Responses in Young Children. **British Journal of Audiology**, v. 17, n. 1, p. 5–9, 1983.
- THE JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. **Year 2019 Position Statement : Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs**, 2019.
- TREMBLAY, K. et al. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. **Ear and hearing**, v. 22, n. 2, p. 79–90, 2001.
- TREMBLAY, K. L. et al. Test-Retest Reliability of Cortical Evoked Potentials Using Naturally Produced Speech Sounds. **Ear and Hearing**, v. 24, p. 225–232, 2003.
- TREMBLAY, K. L. et al. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 8, n. February, p. 1–13, 2014.
- TUOMAINEN, O. T. Auditory short-term memory trace formation for nonspeech and speech in SLI and dyslexia as indexed by the N100 and mismatch negativity electrophysiological responses. **Neuroreport**, v. 26, n. 6, p. 374–379, 2015.
- VAN DER LINDEN, V. et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth —

- Brazil. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343–1348, 2016.
- VENTURA, L. M. P.; ALVARENGA, K. D. F.; COSTA FILHO, O. A. Protocol to collect late latency auditory evoked potentials. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 75, n. 6, p. 879–83, 2009.
- VITTE, E. et al. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. **Neurology**, v. 58, p. 970–973, 2002.
- VON DER HAGEN, M. et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 732–741, 2014.
- WESTERBERG, B. D.; ATASHBAND, S.; KOZAK, F. K. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 72, p. 931–937, 2008.
- WHO. Zika - Epidemiological Update. **Pan American Health Organization**, n. July, p. 1–6, 2017.
- WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. **WHO Child Growth Standards: Head Circumference-for-Age, Arm Circumference-for-Age, Triceps Skinfold-for-Age and Subscapular Skinfold-for-Age: Methods and Development**. Geneve: World Health Organization, 2007.
- WILKINSON, A. R.; JIANG, Z. D. Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 444–451, 2006.
- WUNDERLICH, J. L.; CONE-WESSION, B. K.; SHEPHERD, R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. **Hearing Research**, v. 212, n. 1–2, p. 185–202, 2006.
- ZAEHLE, T. et al. Excitability changes induced in the human auditory cortex by transcranial direct current stimulation: Direct electrophysiological evidence. **Experimental Brain Research**, v. 215, n. 2, p. 135–140, 2011.
- ZATORRE, R. J.; BELIN, P. Spectral and temporal processing in human auditory

APÊNDICES

Apêndice A – Capítulo de Tratado

COSTA, K. V. T. ; MENEZES, P. L. ; Frizzo, A. C. F . Microcefalia, desordens auditivas e potenciais evocados auditivos. In: MENEZES, P. L. (Org.). Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia 1ed.: Bookoy, 2018, p. 43-56.



MICROCEFALIA, DESORDENS AUDITIVAS E POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

Klinger Vagner Teixeira da Costa

Mariana Carvalho Leal

Pedro de Lemos Menezes

1. INTRODUÇÃO

A microcefalia tornou-se motivo de grande preocupação clínica e epidemiológica com a identificação do aumento do número de recém-nascidos com microcefalia a partir de agosto de 2015, no Brasil, chegando ao final do ano como grande epidemia, sendo declarada pela Organização Mundial de Saúde, em fevereiro de 2016, como uma situação de Emergência em Saúde Pública¹.

Anteriormente, um evento pouco frequente

diversas manifestações clínicas relacionadas a essa nova entidade ainda estão sendo descritas, assim como manifestações audiológicas.

O presente capítulo propõe abordar os aspectos específicos das desordens auditivas e do potencial evocado auditivo em crianças com microcefalia, apesar de ter sido motivado pela epidemia atribuída à SCZV, estendemos essa análise à microcefalia de forma geral com suas variadas etiologias, reconhecendo que se trata de um aspecto clínico amplo, representando

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Convido o (a) Sr(a)....., responsável pelo menor..... a permitir a participação deste como voluntário(a) do estudo “Zika, microcefalia e audição: um estudo epidemiológico no Estado de Alagoas e o desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico auditivo para o SUS” que será realizado na Universidade Estadual de Ciências da Saúde sendo eu, Pedro de Lemos Menezes, fonoaudiólogo, responsável por sua execução, e gostaria de dar as seguintes informações sobre as pesquisas:

- 1) A justificativa para a realização desta pesquisa se dá pela urgente necessidade de aprofundamento das pesquisas sobre as consequências da infecção pelo zika vírus durante a gestação e seus efeitos sobre a audição;
- 2) Que o estudo se destina a identificar quais pacientes apresentam algum grau de perda auditiva;
- 3) Que a importância deste estudo é poder identificar os casos com perda auditiva para poder tratar e melhor cuidar da saúde auditiva dos pacientes com microcefalia devido à Zika;
- 4) Que os resultados que se desejam alcançar são diagnosticar os casos de perda auditiva pela microcefalia, alertar que os pacientes necessitam de atenção à saúde auditiva e tratar os pacientes que apresentarem alguma perda de audição. Caso haja perda auditiva, o menor será acompanhando regularmente, com agendamento prévio, de forma integral e gratuita, pela equipe multidisciplinar do CER III (UNCISAL) ou no CER o qual já esteja sendo acompanhado. Inclusive os dados obtidos desta pesquisa serão registrados no prontuário de cada paciente no CER ao qual esteja matriculado e tais dados referentes à audição ajudarão à própria equipe que presta a assistência a melhorar a qualidade da terapia utilizada. Em relação à audição, os dados da pesquisa ajudarão também a melhorar a terapia fonoaudiológica oferecida pela equipe multidisciplinar.
- 5) Que os pais (responsáveis) serão entrevistados pela equipe da pesquisa,

individualmente, para obter dados sobre a gestação do menor, podendo responder ou não;

6) Que este estudo começará em agosto de 2017 e terminará em junho de 2019;

Responsável pelo menor:

Rubrica:

Assinatura:

Pesquisador responsável:

Rubrica:

Assinatura:

7) Que os pesquisadores adotarão as seguintes medidas para minimizar os riscos: examinar os ouvidos de forma delicada e respeitosa, realização dos exames de forma criteriosa e obedecendo todas as normas técnicas de segurança, suspensão de qualquer procedimento mediante algum desconforto (sensação de pressão no ouvido) apresentado pelo paciente. O risco existente é a possibilidade de sentir pressão nos ouvidos durante a avaliação pelo pesquisador.

8) Os exames que serão realizados são os potenciais evocados auditivos, impedanciometria e otoemissões acústicas; nenhum destes exames é invasivo (não necessita furar, cortar ou qualquer outro procedimento que cause dor ou qualquer desconforto diferente do citado no ítem anterior). Tais exames já são realizados no dia a dia da prática médica, de forma rápida e confortável;

9) Que é necessária a autorização do responsável pelo menor para que o mesmo possa ser examinado e submetido aos exames solicitados;

10) Que o menor contará com a assistência do Centro Especializado em Reabilitação-CER III da UNCISAL situado na Rua Jorge de Lima 113, Trapiche da Barra, Maceió;

11) Que os benefícios que poderão ser esperados com a participação do menor são saber a condição da sua saúde auditiva, conseguidos através da realização dos exames a serem realizados e que se ele necessitar, receberá o tratamento mais adequado que estará disponível no CER III/UNCISAL;

12) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;

13) Que, a qualquer momento, o responsável poderá recusar que o menor continue participando do estudo e, também, que poderá retirar este consentimento, sem que isso traga qualquer penalidade ou prejuízo;

12) Que as informações conseguidas através da participação do menor não permitirão a identificação dele, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a

divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto; o anonimato será garantido da seguinte forma: cada paciente será identificado por uma sequência numérica. Os nomes dos pacientes com sua numeração permanecerão guardados em sigilo pelo responsável pela pesquisa. Todas as etapas da pesquisa, desde a entrevista dos pais (responsáveis) até a realização dos exames no menor, serão realizadas, individualmente, em sala fechada, com a participação do responsável pela pesquisa.

13) Que o responsável deverá ser ressarcido por qualquer despesa que venha a ter com a participação do menor nesse estudo e, também, indenizado por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para estas despesas foi a ele dada garantida a existência de recursos.

Responsável pelo menor:

Rubrica:

Assinatura:

Pesquisador responsável:

Rubrica:

Assinatura:

Finalmente, tendo compreendido perfeitamente tudo o que foi informado sobre a participação do menor no mencionado estudo e, estando consciente dos direitos, das responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a participação do menor implica, o responsável concorda em dela participar e, para tanto DÁ O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do(a) participante responsável pelo menor voluntário(a):

Domicílio: (rua, conjunto).....Bloco:

Nº:, complemento:Bairro:

Cidade:CEP:.....Telefone:

Ponto de referência:

Zika, microcefalia e audição: um estudo epidemiológico no estado de Alagoas e o desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico auditivo para o SUS (Dr. Pedro de Lemos Menezes)

Responsável pelo menor:

Rubrica:

Assinatura:

Pesquisador responsável:

Rubrica:

Assinatura:

Zika, microcefalia e audição: um estudo epidemiológico no estado de Alagoas e o desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico auditivo para o SUS (Dr. Pedro de Lemos Menezes)

Apêndice C – Protocolo da Ficha de Anamnese

OPEN ACCESS

protocols.io



Jul 10, 2019

Protocolo de avaliação clínica audiológica para crianças com microcefalia

Klinger Vagner Teixeira da Costa¹, Luis Pedro Coelho¹

¹Universidade Federal de Alagoas

Works for me [dx.doi.org/10.17504/protocols.io.5czg2x6](https://doi.org/10.17504/protocols.io.5czg2x6)

Klinger Vagner Teixeira da Costa
Universidade Federal de Alagoas

ABSTRACT

Trata-se de uma ficha de anamneses direcionada para avaliação audiológica em crianças com a síndrome congênita do vírus da Zika.

GUIDELINES

PROCOLO MICROCEFALIA SAE/CER III

Data da entrevista: _____

Entrevistador: _____

Examinador: _____

I - Dados pessoais da mãe:

Nome da genitora: _____

DN: __/__/__

Profissão:

Procedência:

Estado civil:

Cor:

Renda familiar (em salários mínimos):

Bolsa família? () SIM () NÃO

Número de filhos:

Escolaridade: _____ anos.

II - Dados da criança:

Nome: _____

DN: __/__/__

Sexo: () Masc. () Fem.

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Idade Gestacional: _____ semanas.

Perímetro cefálico: _____ cm.

Fontanela anterior fechada ao nascer: () SIM () NÃO

protocols.io

1

07/10/2019

This is an open access protocol distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License** (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Peso ao nascimento: ___Kg. Altura: ____cm.

PIG () AIG () GIG ()

Intercorrências no trabalho de parto: () NÃO () SIM

Se sim, quais? _____

Apgar 1º minuto: () Apgar 5º minuto: ()

Necessidade de intubação na sala de parto SIM () NÃO ()

Necessidade de UTI SIM () NÃO ()

Icterícia neonatal SIM () NÃO ()

III - Antecedentes pré-natais e maternos

Doenças maternas na gestação: () NÃO () SIM Qual? _____

Exposição a substâncias tóxicas durante a gestação:

Drogas ilícitas: () NÃO () SIM Qual? _____

Tabagismo: () NÃO () SIM

Etilismo: () NÃO () SIM

Outras _____

Sinais e sintomas sugestivos de infecção pelo zika durante a gestação:

() NÃO () SIM

Presença de rash cutâneo:

() NÃO () SIM

Se sim, em qual trimestre?

() primeiro () segundo () terceiro

Confirmação sorológica da infecção pelo zika vírus:

() NÃO () SIM

IV - Antecedentes familiares:

Transtornos genéticos:

NÃO SIM

NÃO SABE

Microcefalia

NÃO SIM QUEM? _____

V - Alteração oftálmica:

NÃO SIM Qual? _____

SEM AVALIAÇÃO

VI - Alteração ortopédica:

NÃO SIM Qual? _____

SEM AVALIAÇÃO

VII - Exame Otorrinolaringológico:

1. **Pavilhão auricular** normal alterado

Alteração:

Orelha direita: _____

Orelha esquerda: _____

1. **Otosopia:** normal alterada

Alteração:

OD: _____

OE: _____

1. **Oroscopia:** normal alterada

Alteração: _____

1. **Rinoscopia:** normal alterada

Alteração: _____

Resultados de exames:

1. Tomografia computadorizada de crânio sem contraste (//): NORMAL ()

ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS TOMOGRÁFICAS		
	NÃO	SIM
1- DIMINUIÇÃO DO VOLUME CEREBRAL		
2- VENTRICULOMEGALIA		
3- MALFORMAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO CORTICAL (MDC) LOBO(S):.....		
4- HIPOPLASIA DE CEREBELO		
5- CISTERNA MAGNA ALARGADA		
6- ESPAÇO SUBARACNOIDEO ALARGADO		
LOCAIS DE CALCIFICAÇÕES	HEMISFÉRIO DIREITO	HEMISFÉRIO ESQUERDO
1- JUNÇÃO ENTRE A PORÇÃO CORTICAL E A SUBSTÂNCIA BRANCA SUBCORTICAL LOBO(S):.....		
2- GÂNGLIO BASAL		
3- PERIVENTRICULAR		
4- TRONCO CEREBRAL		



This is an open access protocol distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Apêndice D - Solicitação de depósito de patente do dispositivo acessório

COSTA, K. V. T.; CARNAÚBA, AT L.; MENEZES, P. L. ;ANDRADE, K. C. L. ; OLIVEIRA, M. F. F.; SILVA, L. G. G.; FERREIRA, S. M. S.; FRIZZO, A. C. F. **DISPOSITIVO PARA DIAGNÓSTICO DAS PERDAS AUDITIVAS CENTRAIS EM PACIENTES COM MICROCEFALIA E OUTRAS PATOLOGIAS. 2018. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR 20 2018 004615 8, título: " DISPOSITIVO PARA DIAGNÓSTICO DAS PERDAS AUDITIVAS CENTRAIS EM PACIENTES COM MICROCEFALIA E OUTRAS PATOLOGIAS ", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 08/03/2018.**



08/03/2018 870180018755
12:41

29409161802277446

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 20 2018 004615 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 08/03/2018 às 12:41, Petição 870180018755

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 8

Nome: KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA

CPF: 02468862422

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: CONDOMÍNIO ALDEVILLE. RUA DEPUTADO ARMANDO MOREIRA SOARES 825, CASA 01.

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57048-355

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 808057

Fax:

Email: klingercostamcz@gmail.com

Inventor 2 de 8

Nome: ALINE TENORIO LINS CARNAUBA

CPF: 05844748492

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RUA DR. RUBENS VILLAR DE CARVALHO, N.47.

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57052-619

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 610728

Fax:

Email: alinel.tenorio@gmail.com

Inventor 3 de 8

Dados do Pedido

Natureza Patente: 20 - Modelo de Utilidade (MU)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES AUDITIVAS CENTRAIS EM PACIENTES COM MICROCEFALIA E OUTRAS PATOLOGIAS

Resumo: A presente patente refere-se a um dispositivo para diagnóstico de alterações auditivas centrais em pacientes com microcefalia e outras patologias por meio da utilização de diferentes estímulos acústicos que podem ser selecionados previamente e que permitem eliciar os potenciais evocados auditivos corticais. O principal objetivo é identificar possíveis perdas auditivas centrais em pacientes com microcefalia. O processo é composto de um console com entrada para fonte de alimentação e saídas de som para fones de ouvidos. As configurações poderão ser selecionadas por meio do software próprio do dispositivo que será utilizado em PC/notebook, permitindo o envio de informações para o console e posteriormente, enviadas para o fone de ouvido, o qual enviará o estímulo acústico selecionado ao paciente. A mecânica descrita anteriormente permitirá que, por meio da escolha do avaliador, sejam utilizados diferentes estímulos acústicos para eliciar potenciais evocados auditivos e, assim, identificar de forma pormenorizada a existência de uma perda auditiva ao nível do córtex cerebral em pacientes com microcefalia.

Figura a publicar: 01

Apêndice E – Protocolo de avaliação auditiva permanente para crianças com a síndrome congênita do vírus da Zika

OPEN ACCESS

protocols.io



Jul 17, 2019

Permanent multiprofessional auditory assessment protocol for children with congenital zika virus syndrome

Klinger Vagner Teixeira da Costa¹, Pedro Menezes², Ana Frizzo²

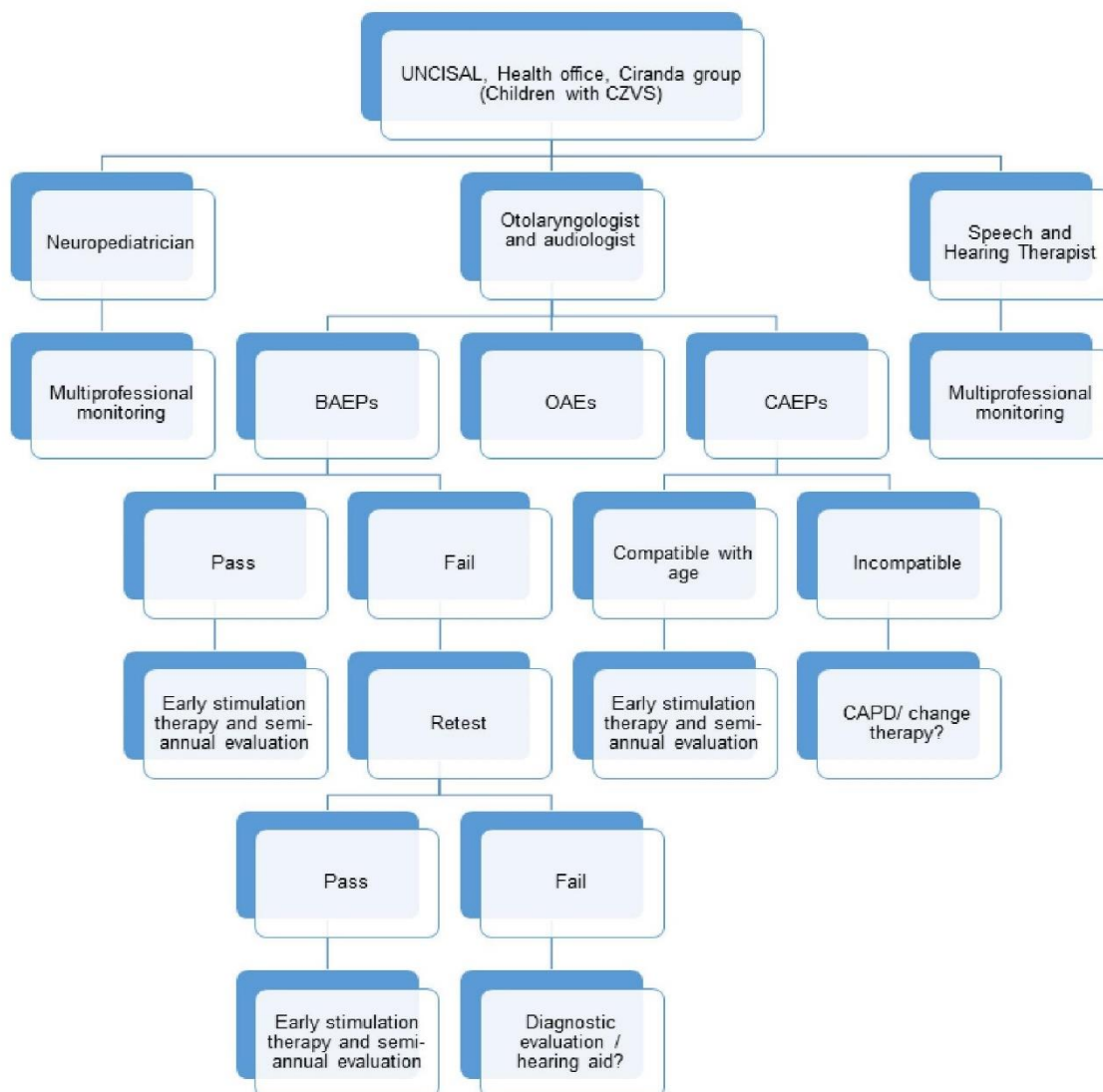
¹Universidade Federal de Alagoas, ²Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

1 Works for me [dx.doi.org/10.17504/protocols.io.5hvg366](https://doi.org/10.17504/protocols.io.5hvg366)

Klinger Vagner Teixeira da Costa
Universidade Federal de Alagoas

ABSTRACT

Trata-se de um protocolo de avaliação auditiva multiprofissional para crianças com microcefalia na síndrome congênita do vírus da zica. Este protocolo contempla a avaliação clínica por neuropediatra, otorrinolaringologista e fonoaudiólogo de forma simultânea. A seguir, a criança é avaliada por exames eletrofisiológicos para pesquisa de perdas auditivas tanto periféricas como centrais.



New permanent multiprofessional auditory assessment protocol for children with CZVS.

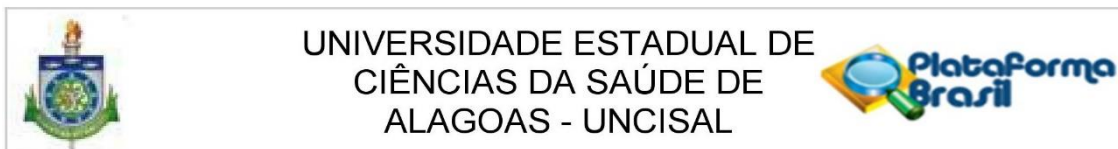
BAEPs: Brainstem Auditory Evoked Potentials.
CAEPs: Cortical Auditory Evoked Potentials.
CAPD: Central Auditory Processing Disorder.
OAEs: Otoacoustic Emissions.
UNCISAL: State University of Health Sciences of Alagoas
CZVS: Congenital Zika Virus Syndrome.



This is an open access protocol distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Zika, microcefalia e audição: um estudo epidemiológico no Estado de Alagoas e o desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico auditivo para o SUS

Pesquisador: KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 2

CAAE: 59861316.5.0000.5011

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE ALAGOAS -

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE ALAGOAS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.187.852

Apresentação do Projeto:

A dengue tem se destacado como uma das mais importantes doenças reemergentes no mundo. Atualmente, cerca de 70% dos municípios brasileiros estão infestados pelo *Aedes aegypti*, vetor da doença. Além disso, nos últimos anos no Brasil, a Zika e a Chikungunya estão associadas ao mosquito como vetor principal. A infecção pelo vírus Zika se espalhou rapidamente nas Américas tropicais desde sua introdução no Brasil no ano de 2014. Apesar da associação causal ainda não ter sido confirmada, há um consenso crescente de que infecção Zika está ligada ao nascimento de microcéfalos decorrentes da infecção materna. A microcefalia é uma condição rara multifatorial e caracteriza-se pelo perímetro cefálico 3 desvios-padrão abaixo da média do nascimento. Na microcefalia isolada, pode não haver alterações motoras ou mentais. Contudo, a maioria dos casos é acompanhada de alterações que variam de acordo com o grau de acometimento cerebral, podendo ocorrer atraso no desenvolvimento neuropsicomotor relevante e a audição e a visão também são comprometidas. A incidência anual no Brasil foi 139-175 entre 2010 e 2014, ou seja, cerca de 6/100.000 nascidos vivos. Entre novembro de 2015 e junho de 2016 em Alagoas, dados consolidados pelo Ministério da Saúde, mostram que, dos 307 casos (3,9% dos casos notificados no país), 73 casos foram confirmados (23,7%). Além destes dados, três dos casos notificados com microcefalia e/ou alteração do Sistema Nervoso Central evoluíram para óbito fetal ou

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

CEP: 57.010-300

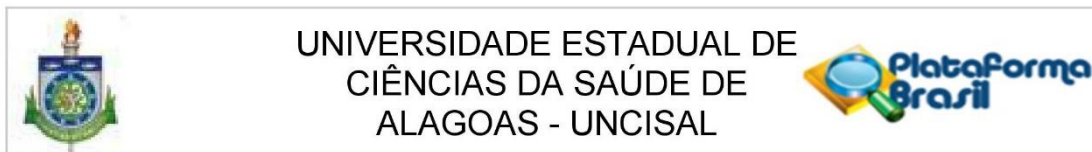
UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.187.852

neonatal. Desta maneira, a implementação de políticas que apoiem o desenvolvimento de ações de inclusão das crianças com microcefalia prescinde de amplo conhecimento sobre a realidade, o que justifica a realização de trabalhos que proporcionem informações sistematizadas e indicadores que fundamentem tais políticas.

Será realizado um Estudo quantitativo, primário, analítico, observacional.

O estudo será realizado na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, no seu Laboratório de Audiologia do Centro Especializado em Reabilitação (CER III). Não foi calculado o tamanho da amostra por se tratar de um estudo censitário. Entretanto, estima-se que, de acordo com os dados epidemiológicos estaduais, nos dois anos do projeto serão avaliados cerca de 146 sujeitos (73 casos são notificados e confirmados, por ano).

Os sujeitos da pesquisa serão recrutados a partir do encaminhamento seguindo os protocolos municipal e estadual de atendimento aos casos de microcefalia por Zika vírus. Protocolo este já estabelecido pela SESAU, independente do presente estudo. Os bebês/ crianças (até 5 anos) serão direcionadas ao CER III na UNCISAL onde terão toda a assistência necessária à saúde auditiva. Os pais/responsáveis pelo menor serão convidados a permitir que o menor participe da pesquisa mediante explicação detalhada dos objetivos e de todos os procedimentos que serão realizados. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) e será dada a oportunidade para esclarecimentos de dúvidas, conforme o estabelecido na resolução do CNS 466/12.

Serão incluídos Bebês/crianças com microcefalia por Zika vírus de zero a cinco anos. E excluídos os Bebês/crianças com outras patologias de sistema nervoso central sem relação com o zika vírus diagnosticadas por especialista, e Bebês/criança com perdas auditivas de origem genética e/ou condutivas. Razão para a utilização do grupo de vulnerados:

Faz-se necessário a utilização do grupo de pacientes com microcefalia por zika vírus porque a pesquisa se propõe a avaliar o possível comprometimento da função auditiva ao nível cortical a que esta população está exposta e, assim, poder intervir para minimizar os danos decorrentes de uma perda auditiva não reabilitada, atrasos na língua, dificuldade de comunicação, entre outros.

Procedimentos:

O estudo será realizado na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, no seu Laboratório de Audição e Tecnologia e no seu Laboratório de Audiologia do Centro

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

CEP: 57.010-300

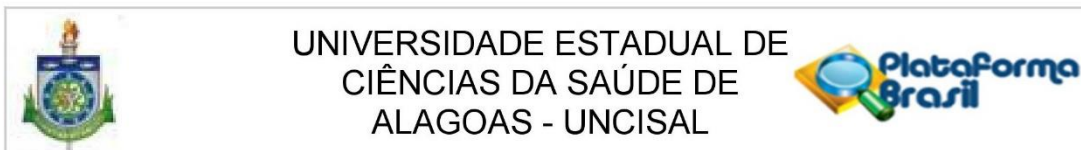
UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.187.852

Especializado em Reabilitação (CER III). Além dessa, mais duas Instituições de Ensino Superior irão participar: Universidade Federal de Alagoas e o Centro Universitário CESMAC. PROTOCOLO: Baseado na Resolução No 466/912 do CNS para estudos com seres humanos e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNCISAL. PROCEDIMENTOS: A pesquisa só será iniciada após a aprovação do CEP referido e será dividida em duas etapas. A primeira delas, contínua, terá como objetivo monitorar a audição, sobretudo suas atividades corticais, de todos os pacientes com microcefalia secundária ao Zika vírus do Estado de Alagoas, no período de 06/2017 a 08/2018. Na segunda etapa, que ocorrerá após 12 meses de iniciado o estudo, será desenvolvido um teste de diagnóstico que auxilie na identificação de alterações auditivas em bebês/crianças (até 5 anos) com microcefalia.

Todos os exames do presente estudo, em suas duas etapas, serão realizados nas dependências do CER III da UNCISAL, que já disponibilizou em declaração sua autorização e infraestrutura (ANEXO).

ETAPA I: Será realizada nos CER III do Estado de Alagoas. Conforme o protocolo de vigilância da microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika da Secretaria de Saúde do Estado de Alagoas (SESAU) de 2016 (de domínio público). Os bebês/crianças (até 5 anos) atendidas na Associação de Amigos e Pais de Pessoas Especiais (AAPPE) com diagnóstico de microcefalia por Zika vírus também serão encaminhadas, avaliadas e receberão tratamento no CER III da UNCISAL. Os pais/responsáveis pelo menor responderão uma Ficha de pesquisa (APÊNDICE B). Todos os parceiros envolvidos forneceram anuência para realização da presente pesquisa. Nessa etapa será realizado o estudo epidemiológico das repercussões da microcefalia, secundária ao Zika vírus, em todo o sistema auditivo. Assim, serão realizados os seguintes procedimentos, em todas as crianças identificadas na referida rede: Otoscopia, pesquisa dos reflexos acústicos, teste de emissões otoacústicas, avaliação da integridade da via auditiva no domínio das frequências e, por fim, o potencial evocado auditivo cortical. Todos os equipamentos necessários para execução dessa etapa já estão disponíveis na UNCISAL.

ETAPA II: Será realizado um estudo piloto, emparelhado, com 20 bebês normais e 20 portadores de microcefalia, secundária ao Zika vírus. Assim, com a utilização dos equipamentos Master e IHS Smart-EP, será possível desenvolver estímulos acústicos e de um protótipo para evocar potenciais de média e longa latência, capazes de realizar o diagnóstico diferencial nessa população.

Critérios para interromper a pesquisa

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

CEP: 57.010-300

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
ALAGOAS - UNCISAL



Continuação do Parecer: 2.187.852

Ao longo da execução da pesquisa algumas situações poderão ser consideradas como critérios para a interrupção dela, sendo: qualquer circunstância que impossibilite o funcionamento do CER III.

Objetivo da Pesquisa:

- Monitorar a audição de crianças com microcefalia no Estado de Alagoas;
- Realizar um estudo aprofundado das repercussões do Zika vírus no sistema auditivo de bebês/crianças (até 5 anos) com microcefalia, sobretudo nas suas funções corticais;
- Desenvolver um teste para o diagnóstico de alterações auditivas corticais em crianças com microcefalia secundárias ao Zika vírus;
- Disponibilizar a ferramenta de diagnóstico desenvolvida na rede do SUS;
- Capacitar Equipe do Centro Especializado em Reabilitação (CER III) da UNCISAL, técnicos e estudantes para monitoramento permanente da audição dos casos de microcefalia;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Apesar do exame de otoscopia ser um exame de rotina na prática otorrinolaringológica e ser de fundamental importância para avaliar as condições físicas dos ouvidos, pode ocorrer acidentalmente trauma físico durante o exame. Caso ocorra qualquer trauma local durante o exame o paciente será, de imediato, tratado pelo próprio pesquisador;

Os exames de otoemissões acústicas, potencial evocado auditivo de tronco cerebral (PEATE), audiometrias tonal e vocal e impedanciometria são exames simples não invasivos, mas que pode resultar em algum grau de desconforto durante a sua execução, para minimizar o risco o exame será realizado por profissionais especializados com habilidade para prover a assistência necessária e adequada para a resolução do desconforto.

A possibilidade de constrangimento dos pais/responsáveis pelo possível diagnóstico de uma perda auditiva previamente, mesmo que nunca antes relatada na literatura, poderá ser minimizada, caso necessário, pelo encaminhamento dos mesmos à clínica de psicologia do Centro Universitário CESMAC, que já autorizou a utilização de sua infraestrutura.

Os benefícios da pesquisa superam os riscos.

BENEFÍCIOS

O voluntário se beneficiará ao ser avaliado sobre a sua saúde auditiva, desde a anamnese à

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

CEP: 57.010-300

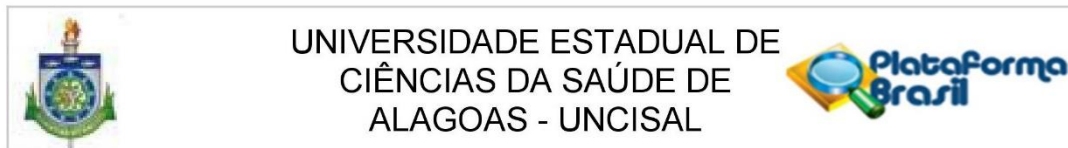
UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.187.852

avaliação por otoscopia até a realização dos exames complementares realizados no CER III.

Os voluntários que apresentarem alguma doença otológica receberão o tratamento adequado e aqueles que apresentarem indicação de uso de Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI) serão protetizados e acompanhados no CER III.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo se encontra de acordo com a Resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

sem pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Nesta oportunidade, lembramos que o pesquisador tem o dever de durante a execução do experimento, manter o CEP informado através do envio a cada seis meses, de relatório consubstanciado acerca da pesquisa, seu desenvolvimento, bem como qualquer alteração, problema ou interrupção da mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_758049.pdf	28/06/2017 08:16:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODEASSENTIMENTO.docx	28/06/2017 08:13:01	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEPROJETOPILOTOCRIANCASEM MICROCEFALIA.docx	28/06/2017 08:12:10	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECRIANCACOMMICROCEFALIA.docx	28/06/2017 08:11:49	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

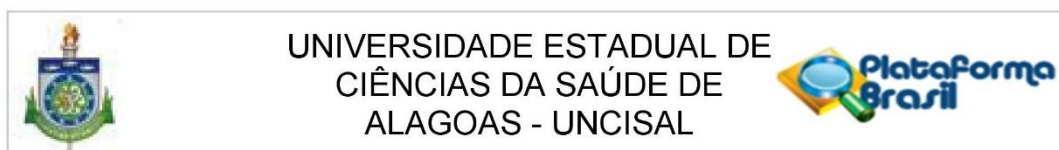
CEP: 57.010-300

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.187.852

Outros	CARTARESPOSTA.pdf	28/06/2017 08:11:22	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Outros	CARTAANUENCIACOORDENACAOFONOAUDIOLOGIA.pdf	03/09/2016 07:05:52	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAUNCISAL.pdf	03/09/2016 06:55:41	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAANUENCIAMARIAEDUARDA.pdf	02/09/2016 11:01:27	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAANUENCIAPEDRO.pdf	02/09/2016 11:01:12	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAANUENCIAKLINGER.pdf	02/09/2016 11:00:58	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAODECOLETADEADOSAPROVACAODOCEP.pdf	01/09/2016 18:21:44	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAODAUTILIZACAODOSDADOSDAPESQUISA.pdf	01/09/2016 18:21:24	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	01/09/2016 18:20:48	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADOFinal.docx	01/09/2016 18:19:34	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	01/09/2016 18:19:07	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIACESMAC.pdf	01/09/2016 15:13:42	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAPSICOLOGIA.pdf	01/09/2016 15:13:09	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAOINFRAESTRUTURA.pdf	31/08/2016 14:16:52	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	31/08/2016 13:36:58	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAUFAL.pdf	11/07/2016 22:09:14	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAARENORBIO.pdf	11/07/2016 22:09:02	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAAAPPE.pdf	11/07/2016 22:08:40	KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113

Bairro: PRADO

CEP: 57.010-300

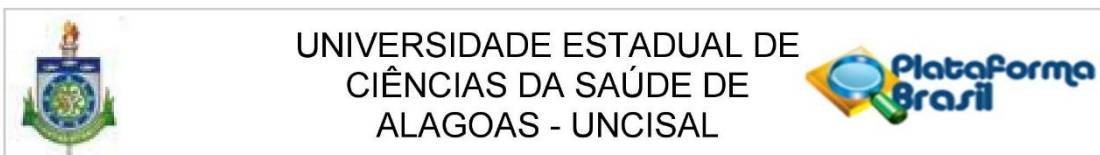
UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3315-6787

Fax: (82)3315-6787

E-mail: cep_uncisal@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.187.852

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 26 de Julho de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia de Gusmão Freire
(Coordenador)

Endereço: Rua Jorge de Lima, 113
Bairro: PRADO **CEP:** 57.010-300
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3315-6787 **Fax:** (82)3315-6787 **E-mail:** cep_uncisal@hotmail.com

Anexo B - Comprovante de submissão *Audiology & Neurotology*[®]

Klinger Costa as Author [CHANGE ROLE]		DASHBOARD
Dashboard		
	Submission/Title/Type	Status
 Delete [Author files]	<p>Manuscript ID: AUD-2019-9-14</p> <p>Cortical auditory evoked potentials in children with microcephaly related to zika virus</p> <p>Type: Research Article</p> <p>Authors: Klinger Vagner Teixeira da Costa (Corresponding Author), Rafaela Cristina da Silva Bicas (Co-author), Aline Tenório Lins Carnaúba (Co-author), Eduardo Federighi Baisi Chagas (Co-author), Kelly Cristina Lira de Andrade (Co-author), Ana Cláudia Figueiredo Frizzo (Co-author), Pedro de Lemos Menezes (Co-author)</p> <p>Submitted: 2019-09-24</p>	In review

Anexo C – Comprovante de submissão *Journal of Global Health*[®]

18/06/2019

Gmail - Journal of Global Health - proceed with reviewing



Klinger Costa <klingercostamcz@gmail.com>

Journal of Global Health - proceed with reviewing

3 mensagens

ATHERTON Rachael <Rachael.Atherton@ed.ac.uk>
 Para: "klingercostamcz@gmail.com" <klingercostamcz@gmail.com>

27 de maio de 2019 12:35

Dear Dr da Costa

Permanent Multiprofessional Hearing Assessment Protocol for Children with Congenital Zika Virus Syndrome: from professional training to implementation in the public health system.

Thank you very much for submitting the above manuscript to JoGH. We would like to proceed with reviewing it, so please could you suggest the names and emails of five potential reviewers, along with their affiliations?

Also, please could you send a title page for your manuscript.

Best wishes
 Rachael

The University of Edinburgh is a charitable body, registered in Scotland, with registration number SC005336.

Klinger Costa <klingercostamcz@gmail.com>
 Para: ATHERTON Rachael <Rachael.Atherton@ed.ac.uk>

29 de maio de 2019 22:44

Anexo D – Solicitação de depósito de patente

CARNAÚBA, AT L. DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL. 2017, Brasil.

Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020170008398, título: "DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Aline Tenório Lins Carnaúba; Pedro de Lemos Menezes; Kelly Cristina Lira de Andrade **KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA**; Maria Eduarda Di Cavalcanti Alves de Souza; Universidade Federal de Alagoas, Depósito: 14/01/2017

1/2

DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL

[001] O dispositivo para aquisição de estímulos de fala em potenciais evocados auditivos de estado estável tem por objetivo produzir estímulos verbais com interferência ou não de ruído, que poderá também ser conectado a computadores, equipamentos audiológicos e similares, ao qual foi dada original construção para uso nas clínicas audiológicas, com o intuito tornar o diagnóstico diferencial entre alterações de linguagem e alterações auditivas mais eficiente.

[002] Atualmente, os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico são utilizados na avaliação de alterações de linguagem/auditiva, seu uso deve-se ao fato da codificação neural deficiente da informação auditiva comprometer o desenvolvimento adequado das habilidades linguísticas, provavelmente por contribuir para uma percepção errônea de pistas auditivas importantes contidas nos sinais de fala. No entanto, o estímulo acústico mais empregado na obtenção desses potenciais é o clique, pois desencadeia uma resposta sincrônica de grande número de neurônios e apresenta espectro amplo de frequências. Porém, estímulos como o clique e o tom puro, embora sejam largamente utilizados na prática clínica, são estímulos simples e as respostas aos estímulos complexos, como a fala, são bem menos conhecidas.

[003] Tendo em vista tais limitações e no propósito de superá-las foi desenvolvido o processo de aquisição de estímulos verbais, o qual consiste em produzir diferentes estímulos verbais com interferência ou não de ruído para fins de prática clínica.

[004] Esse novo processo de aquisição de estímulos verbais soluciona as limitações citadas, uma vez que considera diferentes variáveis e torna o diagnóstico diferencial entre as alterações de linguagem e as auditivas de forma mais eficiente, permite maior acesso às suas funcionalidades e, desta

2/2

maneira, o usuário terá a opção de investigar o efeito que novas formas de estimulação, bem como outros métodos de processamento, têm sobre o desempenho da técnica.

[005] Além disso, por meio das funcionalidades do objeto da presente patente, o usuário poderá realizar diversos protocolos de avaliação e com diferentes estímulos verbais.

[006] Dessa forma, a flexibilidade do recebimento dos parâmetros de entrada permite processar um diagnóstico mais preciso e eficiente.

[007] A patente de aquisição de estímulos verbais Fig.1 e 2, consiste de um console (1) que possui um botão liga/desliga (2), uma entrada para fonte de alimentação (3), um amplificador de áudio (4), um gerador de ruído (5), uma comunicação do tipo USB, e uma placa de Bluetooth, para se conectar a tablets, computadores e similares (6), entradas para microfone (7) e auxiliar de som (8). O console estará conectado a um fone auditivo através das saídas de áudio para os ouvidos direito (9) e esquerdo (10). Para a utilização do dispositivo, os ajustes serão feitos através das chaves e botões na tela do dispositivo, Fig. 2: uma chave seletora para ajuste do dispositivo manualmente ou por outro dispositivo utilizado através da comunicação USB (11), os ajustes das frequências auditivas poderão ser feitos manualmente para o lado direito (12) e esquerdo (13) individualmente. O tipo de estímulo e a interferência de ruído poderão ser selecionados através dos botões (14) e (15), respectivamente. A seleção das frequências avaliadas (frequência portadora) e moduladas (frequência moduladora) será realizada através do botão (16). As seleções do tipo e da intensidade do ruído para os lados direito e esquerdo serão feitas através dos botões (17), (18) e (19), respectivamente. Será possível determinar a intensidade geral de áudio através do botão (20).

1/1

REIVINDICAÇÕES

“O DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL” é caracterizado por:

1- Produzir estímulos verbais com interferência ou não de ruído a partir da entrada de tipos de estímulos verbais, de frequências portadoras e moduladoras, características espectrais do ruído e intensidade do ruído, a fim tornar diagnóstico diferencial entre alterações de linguagem e auditivas mais preciso e eficiente. 2- O acessório proposto consiste em console (1) que possui um botão seletor liga/desliga (2), uma entrada para fonte de alimentação (3), um amplificador de áudio (4), um gerador de ruído (5), uma comunicação do tipo USB/Bluetooth (6), entradas para microfone (7) e auxiliar de som (8), saídas de áudio para os ouvidos direito (9) e esquerdo (10), chave seletora para ajuste do dispositivo manualmente ou por outro dispositivo utilizado através da comunicação USB (11), chaves seletoras para ajustes das frequências auditivas para os lados direito (12) e esquerdo (13), botões de seleção de tipo de estímulo verbal (14) e botões de seleção de interferência do ruído (15), botões de seleção de frequências portadoras e moduladoras (16), botões de seleção do tipo de ruído (17), botões de graduação da intensidade do ruído para os lados direito (18) e esquerdo (19) e botão se controle da intensidade geral de áudio (20).

1/1

RESUMO**DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL**

O dispositivo para aquisição de estímulos de fala em potenciais evocados auditivos de estado estável refere-se a um dispositivo para produzir estímulos verbais com interferência ou não de ruído a partir da entrada de tipos de estímulos verbais, de frequências portadoras e moduladoras, características espectrais do ruído e intensidade do ruído. O principal objetivo é tornar diagnóstico diferencial entre alterações de linguagem e auditivas mais preciso e eficiente na prática clínica. O processo é composto de um console, uma fonte de alimentação, um amplificador de áudio, um gerador de ruído e saídas de som.

As configurações serão selecionadas por meio de chaves seletoras, as quais poderão ser selecionadas manualmente, permitindo o envio de informações para o console e posteriormente, enviadas para o fone de ouvido, o qual enviará a mensagem verbal para cada tipo frequência portadora e moduladora.

A mecânica descrita anteriormente permitirá que, por meio da escolha do usuário, sejam configurados e avaliados diferentes estímulos verbais, permitindo um diagnóstico diferencial entre alterações de linguagem.

Anexo E - Comprovante de transferência de titularidade da Patente do apêndice D

“DISPOSITIVO PARA AQUISIÇÃO DE ESTÍMULOS DE FALA EM POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE ESTADO ESTÁVEL” para a UFAL



Anotação de transferência de titular

Número do Processo: BR 10 2017 000839 8

Dados do Interessado

Interessado 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

Referência Petição

Pedido : BR102017000839-8

Anexo F – Solicitação de depósito de Patente

CARNAÚBA, AT L. DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO DE PERDAS AUDITIVAS PARA FINS DIDÁTICO. 2017, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020170268330, título: "DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO DE PERDAS AUDITIVAS PARA FINS DIDÁTICO", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Aline Tenório Lins Carnaúba; Pedro de Lemos Menezes; Kelly Cristina Lira de Andrade; Ranilde Cristiane Cavalcanti Costa; Grazielle de Farias Almeida; **KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA**; SONIA MARIA SOARES FERREIRA; CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO; KRISTIANA CERQUEIRA MOUSINHO; Maria Eduarda Di Cavalcanti Alves de Souza; THAÍS NOBRE UCHOA SOUZA.



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 026833 0

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 10

Nome ou Razão Social: ALINE TENORIO LINS CARNAUBA

Tipo de Pessoa: Pessoa Física

CPF/CNPJ: 05844748492

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Doutorando

Endereço: RUA DR. RUBENS VILLAR DE CARVALHO, N.47 GRUTA DE LOURDES

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57052619

País: Brasil

Telefone:

Fax:

Email: aline.l.tenorio@gmail.com

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 12/12/2017 às 19:01, Petição 870170097211



11/01/2017 870170001998
11:31

00.000.2.2.17.0020180.2

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 20 2017 000574 2

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 10

Nome ou Razão Social: Kelly Cristina Lira de Andrade

Tipo de Pessoa: Pessoa Física

CPF/CNPJ: 04709213402

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Hélio Pradines

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57035220

País: Brasil

Telefone:

Fax:

Email: kellyclandrade@gmail.com

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 11/01/2017 às 11:31, Petição 870170001998

Dados do Pedido

Natureza Patente: 20 - Modelo de Utilidade (MU)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): KIT DIDÁTICO DE FONES E MICROFONES PARA ENSINO DOS MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO SONORA E DA COMPREENSÃO DA FALA NO RUÍDO

Resumo: O presente modelo refere-se a um Kit didático de fones e microfones para ensino prático da disciplina de psicoacústica. O principal objetivo é tornar as aulas desta disciplina referentes à localização sonora humana e à compreensão da fala em meio a ruídos competitivos mais acessíveis e menos abstratas. O kit didático é composto por um fone tipo concha, dois microfones e um amplificador de dois canais.

A mensagem sonora é captada pelos microfones e enviada ao amplificador, o qual enviará a mensagem sonora a um dos lados dos fones, esteja este situado no mesmo lado ou do lado contrário do amplificador, ou aos dois lados.

A mecânica descrita anteriormente permitirá que, por meio da escolha do usuário, uma mensagem sonora captada em um dos lados do indivíduo seja enviada ao outro lado por meio de um amplificador de dois canais. Permitirá ainda experienciar a compreensão da fala associada aos ruídos branco, speech noise e rosa, a partir do gerado de ruídos, o que possibilitará entender melhor o processo de inteligibilidade da fala.

Figura a publicar: 1,2

Anexo G – Artigo 1: *Effect of antioxidant supplementation on the auditory threshold in sensorineural hearing loss: a meta-analysis*

FATOR DE IMPACTO 2017: 1,412.



REVIEW ARTICLE

Effect of antioxidant supplementation on the auditory threshold in sensorineural hearing loss: a meta-analysis[☆]

Maria Eduarda Di Cavalcanti Alves de Souza^{a,*}, Klinger Vagner Teixeira da Costa^a, Paulo Augusto Vitorino^b, Nassib Bezerra Bueno^c, Pedro de Lemos Menezes^d

^a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Biotecnologia em Saúde, Maceió, AL, Brazil

^b Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Laboratório de Audição e Tecnologia (LATEC), Maceió, AL, Brazil

^c Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil

^d Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL, Brazil

Received 10 April 2017; accepted 18 July 2017

KEYWORDS

Hearing;
Reactive oxygen species;
Free radicals

Abstract

Introduction: Hearing loss is conceptualized as any impairment of the ability to hear and/or detect speech or environment sounds, regardless of cause, type, or degree. It may occur at different stages of life; during pregnancy or childbirth, in childhood, adulthood or old age. It should be noted that aging is the most common cause of sensorineural hearing loss followed by noise-induced hearing loss, and both are closely related to the formation of reactive oxygen species. Dietary antioxidant supplementation has been employed as a therapeutic strategy to prevent and/or delay the risks of major human diseases.

Objective: To assess randomized clinical trials to determine the effect of antioxidant supplementation on the auditory thresholds in patients of different age groups with sensorineural hearing loss.

Methods: This systematic review consisted of a search in the following databases: MEDLINE, CENTRAL, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO and ClinicalTrials.gov. Additionally, the gray literature was also searched. The search strategy included terms related to the intervention (antioxidant supplementation), primary outcome (sensorineural hearing loss), as well as terms related to randomized clinical trials to improve search sensitivity.

[☆] Please cite this article as: Souza ME, Costa KV, Vitorino PA, Bueno NB, Menezes PL. Effect of antioxidant supplementation on the auditory threshold in sensorineural hearing loss: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjori.2017.07.011>

* Corresponding author.

E-mail: grupodepesquisalatec@gmail.com (M.E. Souza).

Peer Review under the responsibility of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjori.2017.07.011>

1808-8694/© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo H – Artigo 2: *Effect of caffeine on vestibular evoked myogenic potential: a systematic review with meta-analysis*

FATOR DE IMPACTO 2017: 1,412.

Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(3):381–388



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



REVIEW ARTICLE

Effect of caffeine on vestibular evoked myogenic potential: a systematic review with meta-analysis[☆]



Maria Eduarda Di Cavalcanti Alves de Souza^{a,*}, Klinger Vagner Teixeira da Costa^a,
Pedro de Lemos Menezes^b

^a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Biotecnologia em Saúde, Maceió, AL, Brazil

^b Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL, Brazil

Received 13 August 2017; accepted 7 November 2017

Available online 24 December 2017

KEYWORDS

Vestibular function tests;
Coffee;
Evoked motor potential;
Vestibular nerve

Abstract

Introduction: Caffeine can be considered the most consumed drug by adults worldwide, and can be found in several foods, such as chocolate, coffee, tea, soda and others. Overall, caffeine in moderate doses, results in increased physical and intellectual productivity, increases the capacity of concentration and reduces the time of reaction to sensory stimuli. On the other hand, high doses can cause noticeable signs of mental confusion and error induction in intellectual tasks, anxiety, restlessness, muscle tremors, tachycardia, labyrinthine changes, and tinnitus. **Objective:** Considering that the vestibular evoked myogenic potential is a clinical test that evaluates the muscular response of high intensity auditory stimulation, the present systematic review aimed to analyze the effects of caffeine on vestibular evoked myogenic potential. **Methods:** This study consisted of the search of the following databases: MEDLINE, CENTRAL, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO and ClinicalTrials.gov. Additionally, the gray literature was also searched. The search strategy included terms related to intervention (caffeine or coffee consumption) and the primary outcome (vestibular evoked myogenic potential).

[☆] Please cite this article as: Souza ME, Costa KV, Menezes PL. Effect of caffeine on vestibular evoked myogenic potential: a systematic review with meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:381–8.

* Corresponding author.

E-mail: grupodepesquisalatec@gmail.com (M.E. Souza).

Peer Review under the responsibility of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.11.003>

1808-8694/© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo I – Artigo 3: *Dysphagia due to macroglossia in a patient with amyloidosis associated with multiple myeloma: A case report*

FATOR DE IMPACTO 2017: 1,13.

Received: 11 January 2018 | Revised: 16 May 2018 | Accepted: 19 May 2018

DOI: 10.1111/scd.12299



CASE HISTORY REPORT

WILEY

Dysphagia due to macroglossia in a patient with amyloidosis associated with multiple myeloma: A case report

Klinger Vagner Teixeira da Costa MSc¹ | Camila Maria Beder Ribeiro PhD¹ |
Dennis de Carvalho Ferreira PhD^{2,3} | Lucio Souza Gonçalves PhD² | Oslei Paes
de Almeida PhD⁴ | Larissa Tinô de Carvalho Silva DDS⁵ | Yann Victor Paiva Bastos DDS⁵ |
Sonia Maria Soares Ferreira PhD^{1,5,6}

¹Program of Research in Health, Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brazil

²Faculty of Dentistry, Estácio de Sa University (UNESA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Faculty of Dentistry, Veiga de Almeida University (UVA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴Piracicaba Dental School, Oral Diagnosis, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

⁵Dental School, Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brazil

⁶Infectious and Parasitic Diseases Unit, University Hospital of the Federal University of Alagoas, Maceió, AL, Brazil

Correspondence

Sonia Maria Soares Ferreira, Centro Universitário Cesmac, Campus IV, Rua Ângelo Neto, 51-Farol, Maceió-AL, CEP 57051-530.
Email: sonia.ferreira@cesmac.edu.br

Abstract

Amyloidosis is a group of heterogeneous conditions characterized by the deposition of extracellular proteinaceous substances called amyloids. The diagnosis is usually confirmed after a particular body organ has been affected. However, oral manifestations have been identified in 39% of affected patients. Systemic amyloidosis may be primary or in association with multiple myeloma and typically affecting elder adults. The diagnosis of amyloidosis is usually associated with clinical features with histopathological findings, which reveal the presence of acellular eosinophilic deposits. The aim of this report is to describe a clinical case of an elderly patient with dysphagia related to macroglossia and enlargement caused by primary amyloidosis associated with multiple myeloma.

KEYWORDS

amyloidosis, amyloid deposits, multiple myeloma

1 | INTRODUCTION

Amyloidosis is a group of heterogeneous conditions characterized by the deposition of extracellular proteinaceous substances called amyloids.¹ It is a rare disease and it can be difficult to diagnose. The first clinical manifestations may be nonspecific, and diagnosis is usually confirmed after a particular body organ has been affected.² Specific symptoms may depend on the organ involved.³

Systemic amyloidosis may be primary and it can occur in association with multiple myeloma, and secondary as a result of hemodialysis and hereditary disorders. In 15–20% of cases, the primary form is associated with multiple myeloma, typically in older adults.¹ Primary amyloidosis can cause macroglossia, with diffuse or nodular enlargement of the tongue, in 10–40% of the cases.¹ Primary amyloidosis in multiple myeloma is due to production of excess of lambda or

kappa fragments of abnormal immunoglobulins by malignant bone marrow plasma cells, which accumulate in various tissues.⁴

Diagnosis of amyloidosis is usually made associating the clinical features with histopathological exam, which reveal the presence of acellular eosinophilic deposits. These hyaline deposits typically show a perivascular distribution and they are positive for the Congo red staining and apple-green birefringent under polarized light.^{1,5–7}

The aim of this report is to describe a clinical case of an elderly patient with dysphagia related to macroglossia and caused by primary amyloidosis associated with multiple myeloma. In this case, the organs predominantly involved were tongue, leading to macroglossia causing difficulty in swallowing. The patient also had cardiac amyloidosis leading to death.

Anexo J – Capítulo de livro internacional: *Hearing loss at high frequencies and oxidative stress: a new paradigm for different etiologies*

COSTA, K.V.T; ANDRADE, K.C.L.; CAVALCANTI, M.E.;FRIZZO, A.C.F; CARNAÚBA, A.T.L; MENEZES, P.L. Hearing loss at high frequencies and oxidative stress: a new paradigm for different etiologies. In: Stavros Hatzopoulos & Andrea Ciorba. (Org.). Hearing loss. 1ed.: InTech.

Chapter 6

**Hearing Loss at High Frequencies and Oxidative Stress:
A New Paradigm for Different Etiologies**

Klinger Vagner Teixeira da Costa,
Kelly Cristina Lira de Andrade,
Maria Eduarda di Cavalcanti,
Ana Claudia Figueiredo Frizzo,
Aline Tenório Lins Carnaúba and
Pedro de Lemos Menezes

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76325>

Abstract

The clinical assessment of hearing loss has been transformed and revised in terms of interpreting the characteristics of patterns found in relation to the relative frequency of certain diseases. However, increasing the threshold to 4 kHz as a starting point for hearing loss has shown to be common to different diseases such as noise-induced hearing loss. In noise-induced hearing loss, for example, six mechanisms can be considered: conversion of sound pressure level into hearing level, vascular failure in the cochlear region responsible for hearing at 4 kHz, sound wave propagation velocity is very high and causes the displacement amplitude in the cochlear duct, the structure anatomy of the cochlea causes a collision of fluids in the first curve of the cochlea, characteristics of auricular pavilion resonance and external auditory canal, and sound attenuation of the acoustic reflex. It is hoped that this new paradigm for the different hearing losses will result in a different approach to the physiological changes that affect the auditory system in the form of high-frequency hearing loss. As such, preventing, treating, and avoiding exacerbations are possibilities to be investigated in order to guarantee efficient communication and quality of life for individuals.

Keywords: hearing loss, noise-induced hearing loss, oxidative stress, presbycusis, chronic kidney disease

Anexo L – Capítulo de livro internacional: *Suppression of Otoacoustic Emissions Evoked by White Noise and Speech Stimuli*

ANDRADE, K. C. L. ; PEIXOTO, G. O. ; CARNAÚBA, AT L. ; **COSTA, K. V. T. ; MENEZES, Pedro de Lemos .** Suppression of Otoacoustic Emissions Evoked by White Noise and Speech Stimuli. In: Stavros Hatzopoulos. (Org.). *Advances in Clinical Audiology*. 1ed.: InTech, 2017, v. , p. 43-56.

Chapter 4

Suppression of Otoacoustic Emissions Evoked by White Noise and Speech Stimuli

Kelly C.L. Andrade, Gabriella O. Peixoto,
Aline T.L. Carnaúba, Klinger V.T. Costa and
Pedro L. Menezes

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/66700>

Abstract

Introduction: Suppressing otoacoustic emissions is one of the objectives, noninvasive methods that can be used to assess the efferent auditory system. When the ascending reticular activating system is stimulated, the cortex becomes more alert. The system reacts better to an important stimulus than an unimportant one.

Objective: Assess the effect of suppressing otoacoustic emissions by transitory stimulus in the presence of different auditory stimuli in normal listeners.

Methods: This cross-sectional, observational analytical study. The sample was composed of eight participants. The following procedures were adopted: recording otoacoustic emissions, suppression with white noise, suppression with white noise and pure tone, auditory training, new recording of suppression with white noise and pure tone, suppression using a speech pattern, suppression using a reversed speech pattern, suppression using familiar speech, and suppression using reversed familiar speech and suppression singing "happy birthday" in a familiar voice.

Results: There was a significant difference between the otoacoustic emission values, mainly at frequencies of 1000 and 1500 Hz.

Conclusion: Individuals submitted to the effects of suppression exhibit more effective results at frequencies of 1000 and 1500 Hz. Furthermore, it was found that the efferent activity of the auditory system is more efficient when it involves the use of the speech spectrum.

Keywords: audiology, suppression, efferent pathways, noise, speech perception

Anexo M – Aceites de capítulos de livros nacionais

Desordens do processamento auditivo central e potenciais evocados auditivos corticais: identificação de um biomarcador neural.



Ponta Grossa, 16 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "DESORDENS DO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL E POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS: IDENTIFICAÇÃO DE UM BIOMARCADOR NEURAL" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THAÍS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Saúde Pública e Saúde Coletiva Dialogando sobre Interfaces Temáticas " a ser divulgado em setembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

O estresse oxidativo na otosclerose: novos parâmetros e perspectivas.




Ponta Grossa, 16 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "O ESTRESSE OXIDATIVO NA OTOSCLEROSE: NOVOS PARÂMETROS E PERSPECTIVAS" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THAÍS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA 445278024-53, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Saúde Pública e Saúde Coletiva Dialogando sobre Interfaces Temáticas " a ser divulgado em setembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.


Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Presbiacusia e antioxidantes: um estudo sobre possibilidades preventivas.



Ponta Grossa, 16 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "PRESBIACUSIA E ANTIOXIDANTES: UM ESTUDO SOBRE POSSIBILIDADES PREVENTIVAS" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THÁIS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Saúde Pública e Saúde Coletiva Dialogando sobre Interfaces Temáticas " a ser divulgado em setembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Atividades da p53 no epitélio oral com câncer de orofaringe.




Ponta Grossa, 23 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "ATIVIDADES DA P53 NO EPITÉLIO ORAL COM CÂNCER DE OROFARINGE" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THÁIS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil - Vol. 2" a ser divulgado em novembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.


Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Diferenças na expressão da HSPB1 no glioblastoma e da NOVA1 no astrocitoma de baixo grau e no oligodendroglioma.



Ponta Grossa, 23 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "DIFERENÇAS NA EXPRESSÃO DA HSPB1 NO GLIOBLASTOMA E DA NOVA1 NO ASTROCITOMA DE BAIXO GRAU E NO OLIGODENDROGLIOMA" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THÁIS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil - Vol. 2" a ser divulgado em novembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Expressão diferencial de proteínas no carcinoma hepatocelular pela análise de eletroforese 2D e da MALDI-TOF-MS.



Ponta Grossa, 23 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS NO CARCINOMA HEPATOCELULAR PELA ANÁLISE DE ELETROFORESE 2D E DA MALDI-TOF-MS " de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THÁIS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil - Vol. 2" a ser divulgado em novembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Papéis da galectina-8 no glioblastoma U87: desde a promoção da migração à inibição da apoptose.




Ponta Grossa, 23 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "PAPÉIS DA GALECTINA-8 NO GLIOBLASTOMA U87: DESDE A PROMOÇÃO DA MIGRAÇÃO À INIBIÇÃO DA APOPTOSE" de autoria de "KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, THÁIS NOBRE UCHÔA SOUZA, KATIANNE WANDERLEY ROCHA, DALMO DE SANTANA SIMÕES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil - Vol. 2" a ser divulgado em novembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.


Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Desempenho da localização do som e discriminação da fala com o ajuste do efeito sombra da cabeça na audição bimodal simulada em ouvintes normais: uma resenha crítica.



Ponta Grossa, 20 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "DESEMPENHO DA LOCALIZAÇÃO DO SOM E DISCRIMINAÇÃO DA FALA COM O AJUSTE DO EFEITO SOMBRA DA CABEÇA NA AUDIÇÃO BIMODAL SIMULADA EM OUVINTES NORMAIS: UMA RESENHA CRITICA " de autoria de "LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, PEDRO DE LEMOS MENEZES, MARIA DE FÁTIMA FERREIRA DE OLIVEIRA, THAIS NOBRE UCHÔA SOUZA, RANILDE CRISTIANE CAVALCANTE COSTA, FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA , ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, ILKA DO AMARAL SOARES, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "As Ciências Exatas e da Terra no Século XXI - Vol. 2" a ser divulgado em outubro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Microcefalia associada ao vírus da zica: uma avaliação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico.



Ponta Grossa, 16 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "MICROCEFALIA ASSOCIADA AO VÍRUS DA ZICA: UMA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO" de autoria de "FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE, ANDRÉA ROSE DE ALBUQUERQUE SARMENTO-OMENA, CRISTHIANE NATHÁLIA PONTES DE OLIVEIRA, SILVIO LEONARDO NUNES DE OLIVEIRA, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, PEDRO DE LEMOS MENEZES", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Análise Crítica das Ciências da Saúde - Vol. 3" a ser divulgado em outubro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533

Redução da chance de perda auditiva associada ao monitoramento de fármacos terapêuticos de aminoglicosídeos no tratamento da tuberculose multidroga resistente: uma resenha crítica.




Ponta Grossa, 23 de julho de 2019.

DECLARAÇÃO DE ACEITE

Após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, tenho a honra de informar que o artigo intitulado "REDUÇÃO DA CHANCE DE PERDA AUDITIVA ASSOCIADA AO MONITORAMENTO DE FÁRMACOS TERAPÊUTICOS DE AMINOGLICÓSIDIOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE: UMA RESENHA CRÍTICA." de autoria de "FERNANDA CALHEIROS PEIXOTO TENÓRIO, PEDRO DE LEMOS MENEZES, RENATA DA ROCHA SOARES LEÃO, ANA AMÁLIA GOMES DE BARROS TORRES FARIA, LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES, KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA, ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA, SILVIO LEONARDO NUNES DE OLIVEIRA, CRISTHIANE NATHÁLIA PONTES DE OLIVEIRA, ANDRÉA ROSE DE ALBUQUERQUE SARMENTO-OMENA, KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil - Vol. 2" a ser divulgado em novembro de 2019.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabeno os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.


Prof.ª Dr.ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
PREFIXO DOI 10.22533