

**RAFAELA CRISTINA DA SILVA BICAS**

**POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME  
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

RAFAELA CRISTINA DA SILVA BICAS

**POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME  
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

UNESP/MARÍLIA

2019

RAFAELA CRISTINA DA SILVA BICAS

**POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME  
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências, da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Marília, para a obtenção do título de Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana.

Área de Concentração: Eletrofisiologia

Orientador (a): Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Claudia Figueiredo Frizzo

UNESP/MARÍLIA

2019

RAFAELA CRISTINA DA SILVA BICAS

B583p

Bicas, Rafaela Cristina da Silva  
Potencial Cortical Auditivo de Crianças com Síndrome  
Congênita do Zika Vírus / Rafaela Cristina da Silva Bicas.  
-- Marília, 2019 71 p. : il.,  
tabs.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
(Unesp), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília  
Orientadora: Ana Cláudia Figueiredo Frizzo  
Coorientadora: Kelly Cristina Lira de Andrade

1. Potenciais auditivos evocados. 2. Córtex Cerebral.  
3. Arbovírus

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.  
Biblioteca da Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília. Dados  
fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME  
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Marília como Requisito parcial para Obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia. Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana. Linha de pesquisa: Prevenção, avaliação e terapia em Fonoaudiologia.

Aprovada em:06/05/2019

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador: \_\_\_\_\_

Prof. Dra. Ana Cláudia Figueiredo Frizzo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Faculdade de Filosofia e Ciências – Marília – SP

2º Examinador: \_\_\_\_\_

Prof. Dra. Adriana Ribeiro Tavares Anastasio

Universidade de São Paulo – USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – SP

3º Examinador: \_\_\_\_\_

Prof. Dra. Célia Maria Giacheti

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Faculdade de Filosofia e Ciências – Marília – SP

Marília, 30 de abril de 2019.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família pelo incentivo aos estudos desde o início, e por não deixarem que eu desistisse ou desanimasse da trajetória que eu escolhi para seguir.

Agradeço imensamente à minha orientadora Ana Cláudia Figueiredo Frizzo pelos ensinamentos em âmbito profissional, pessoal, acadêmico e pelas oportunidades que me concedeu.

À Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho e à Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas por serem tão acolhedoras e proporcionar diversas experiências acadêmicas e de vida.

Às crianças e familiares que aceitaram fazer parte desta pesquisa e contribuíram enriquecedoramente para meu crescimento científico, pessoal, profissional e acadêmico.

Agradecimento especial à Kelly Andrade, Aline Tenório, Klinger Costa, Pedro Menezes por todo o apoio durante as coletas e auxílios em discussões acerca do delineamento da pesquisa.

A todos os professores do departamento de Fonoaudiologia que contribuíram para que eu adquirisse muitos conhecimentos e me tornasse a profissional que sou hoje.

Aos funcionários da pós-graduação, escritório de pesquisa e biblioteca que sempre tiraram minhas dúvidas e me orientaram com diversas documentações referentes ao mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Além do apoio de agradecimento à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/CAPES) pelo auxílio financeiro concedido para realização desta pesquisa, processo nº 2017/12295-6.

Às amigas Anna Caroline, Letícia Saia, Yara Bagali, Letícia Oliveira e Graziela Ligia que estiveram presente durante esta jornada fornecendo o apoio necessário durante estágios, reuniões, correções de artigos, trabalhos, relatórios e afins.

Aos amigos que fazem parte da minha história desde o colégio, que sempre me confortaram nos momentos mais difíceis e que até hoje acrescentam alegrias por fazerem parte da minha vida.

## RESUMO

**Introdução:** O Zica vírus tornou-se uma epidemia no Brasil a partir do início de 2015, tendo os primeiros casos de microcefalia com suspeita de causa pelo Zica Virus confirmados nos estados do Rio Grande do Norte e Pernambuco. Desde então, pesquisas evidenciam a necessidade de maiores investigações acerca da fisiologia dos indivíduos afetados pela doença, sintomas e prognósticos a fim de aprimorar o tratamento das crianças com a chamada “síndrome congênita do zica vírus”. Desta forma, para estudar e minimizar os impactos que uma possível alteração no córtex auditivo possa acarretar no desenvolvimento comunicativo destas crianças, este estudo tem como objetivo principal descrever os valores do potencial cortical auditivo de crianças que provavelmente foram infectadas pela síndrome congênita do Zica vírus.

**Métodos:** Trata-se de um estudo multicêntrico, transversal descritivo, o qual foi desenvolvido no Setor de Audiologia do Centro de Estudos da Educação e da Saúde (CEES), da Universidade Estadual Paulista (UNESP), e na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, Laboratório de Audiologia do Centro Especializado em Reabilitação (CER III), com aprovação no comitê de ética CAAE nº 68684117.8.1001.5406. Participaram do estudo 30 crianças, de ambos os gêneros, de seis a 38 meses de vida, compondo o grupo estudo, com microcefalia e provável síndrome congênita do zica vírus e grupo controle, nos quais foram realizados exames de potencial evocado auditivo cortical em crianças com desenvolvimento típico.

**Resultados:** Houve tendência a alterações nos resultados em termos de latência e amplitude do potencial cortical auditivo, refletindo o desenvolvimento do sistema auditivo e comunicativo das crianças com provável microcefalia por zica vírus.

**Conclusão:** O complexo de componentes P1-N1-P2-N2-P3 esteve presente em ambos os grupos, com e sem zica vírus, o que é compatível com capacidade de decodificação dos estímulos sonoros num nível cortical. Porém, não é possível afirmar que ambos os grupos possuem o mesmo padrão de decodificação sonora e associação auditivo-linguística.

Palavras-chave: Córtex auditivo, Zica Virus, Microcefalia



## ABSTRACT

**Introduction:** The Zika virus became an epidemic in Brazil from the beginning of 2015, with the first cases of microcephaly with suspected cause by Zika Virus confirmed in the states of Rio Grande do Norte and Pernambuco. Since then, research has shown the need for further research into the physiology of individuals affected by the disease, symptoms and prognosis in order to improve the treatment of children with the so-called congenital zygote virus syndrome. Thus, in order to study and minimize the impacts that a possible alteration in the auditory cortex may have on the communicative development of these children, this study has as main objective to describe the cortical auditory potential values of children who were probably infected by the congenital syndrome of Zika virus.

**Methods:** This is a multicenter, cross-sectional descriptive study, which was developed in the Audiology Sector of the Center for Education and Health Studies (CEES), Universidade Estadual Paulista (UNESP), and at the State University of Health Sciences of Alagoas - UNCISAL, Audiology Laboratory of the Specialized Center for Rehabilitation (CER III), with approval in the ethics committee CAAE nº 68684117.8.1001.5406. The study consisted of 30 children of both genders, from six to 38 months of age, making up the study group, with microcephaly and probable congenital syndrome of the virus zika and control group, in which cortical auditory evoked potential tests were performed in children with development.

**Results:** There was a trend towards higher values in terms of latency and amplitude of auditory cortical potential, reflecting the development of the auditory and communicative system of children with probable microcephaly due to zika virus.

**Conclusion:** The complex of components P1-N1-P2-N2-P3 was present in both groups, with and without zika virus, which is compatible with decoding ability of the sound stimuli at a cortical level. However, it is not possible to state that both groups have the same pattern of sound decoding and auditory-linguistic association.

Key words: Auditory cortex, Zika Virus, Microcephaly

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**Figura 1** – Ilustração das ondas obtidas no potencial cortical auditivo

**Figura 2** – Esquema representativo da colocação de eletrodos

**Figura 3** – Ilustração das ondas obtidas no potencial cortical auditivo utilizando a soma ponderada

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Caracterização da amostra estudada.

**Tabela 2:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 3:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 4:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 5:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 6:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 7:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 8:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação

da orelha esquerda e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 9:** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

**Tabela 10:** Análise de co-variância de respostas ipsi-laterais do estímulo /da/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas.

**Tabela 11:** Análise de co-variância de respostas ipsi-laterais do estímulo /da/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas.

**Tabela 12:** Análise de co-variância de respostas contra-laterais do estímulo /ba/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas.

**Tabela 13:** Análise de co-variância de respostas contra-laterais do estímulo /da/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Ilustração do Potencial Cortical Auditivo.

**Figura 2.** Posicionamento dos eletrodos para a medida do PEAC.

**Figura 3.** Ilustração do PEAC /ba/ e /da/ após soma ponderada.

**Figura 4.** Grand avarege da resposta do G1, contra-lateral à orelha direita, para o estímulo /ba/.

**Figura 5.** Grand avarege da resposta do G1, contra-lateral à orelha direita, para o estímulo /da/.

**Figura 6.** Grand avarege da resposta do G2, contra-lateral à orelha direita, para o estímulo /ba/.

**Figura 7.** Grand avarege da resposta do G1, contra-lateral à orelha direita, para o estímulo /da/.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

dB - Decibel

DP - Desvio Padrão

OE - Orelha Esquerda

OD - Orelha Direita

Hz – Hertz

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

kHZ - Quilo-Hertz

Ms - Milissegundos

PEAC Potenciais Evocados Auditivos Corticais

PEATE Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SNAC Sistema Nervoso Auditivo Central

TORCHS - T = toxoplasmose, O = outras, R = rubéola, C - citomegalovírus, H = herpes simples

SCZ – Síndrome Congênita do Zica Vírus

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	18
Alterações neurológicas na Síndrome Congênita da Zica Virus.....	18
O vírus da Zica no Brasil .....	20
Desenvolvimento do sistema auditivo e Potenciais Evocados Auditivos.....	23
3 OBJETIVOS.....	25
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	25
Aspectos éticos.....	25
Casuística e limitações do estudo .....	25
Critérios de inclusão.....	27
Procedimentos.....	27
Análise dos dados.....	30
5. RESULTADOS.....	31
6. DISCUSSÃO .....	46
7. CONCLUSÃO .....	48
8. Referências Bibliográficas .....	49
ANEXOS.....	55
ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	55
ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

O Zica vírus, um arbovirus do gênero flavivirus que é transmitido pelo mosquito *Aedes Aegypt*, tornou-se uma epidemia no Brasil a partir do início de 2015, tendo os primeiros casos de microcefalia com suspeita de causa pelo vírus da Zica confirmados nos estados do Rio Grande do Norte e Pernambuco, espalhando-se pela região incluindo os seguintes estados: Paraíba, Sergipe, Alagoas, Bahia, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, Tocantins, Maranhão, Goiás, Mato Grosso do Sul e Distrito Federal (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2015).

Sabe-se que a infecção causada pelo Vírus da Zica pode ter cura espontânea até 10 dias após os primeiros sintomas, causando principalmente alterações neurológicas. Existem três formas principais de transmissão deste vírus: (1) picada do mosquito *aedes aegypt* infectado; (2) sexual; e (3) da mãe para o feto durante a gravidez.

Seus principais sintomas são, por exemplo, vermelhidão no corpo, febre baixa, olhos avermelhados e sem secreção, mialgia e dores de cabeça (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Em setembro de 2015, após o surgimento do Vírus da Zica no Brasil, as autoridades de saúde do nordeste iniciaram o recebimento de relatos médicos sobre um aumento do número de casos com microcefalia, dando início as investigações e pesquisas acerca da etiologia deste fenômeno. Em outubro, o Ministério da Saúde confirmou um crescimento na prevalência de recém-nascidos com microcefalia nesta região do país, com relação às estimativas anteriormente registradas (cerca de 0,5/10.000 nascidos vivos) (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2015).

Foram notificados 14.739 casos prováveis de infecção pelo vírus Zica em gestantes no Brasil de 2014 a 2016, dentre estes, 6.903 foram confirmados pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016).

Estudos acerca da possível associação entre o Vírus da Zica e a microcefalia encontraram o RNA do vírus no líquido amniótico de gestantes e de tecidos corporais, incluindo os neurais, de uma criança com microcefalia que faleceu no período neonatal (SCHULER-FACCINI et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

Desta forma, o Ministério da Saúde implementou nacionalmente um protocolo desenvolvido para a investigação, detalhamento e notificação de todas as crianças



com a microcefalia e todas as mulheres com suspeita de infecção pelo Vírus da Zica durante a gestação (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

A partir deste quadro, foi elaborada a ReneZica, rede contendo especialistas que abrangem todas as áreas da saúde e que possui como um de seus objetivos o subsídio do Ministério da Saúde com pesquisas e informações com relação ao Vírus da Zica e doenças correlatas no âmbito da prevenção, vigilância, mobilização social, atenção à saúde e ao desenvolvimento tecnológico e científico (RENEZICA, 2016).

Estudo apresentou que entre os dias 27 de fevereiro e 19 de novembro de 2015 foram classificadas 1501 crianças com suspeita de microcefalia causada pelo Vírus da Zica durante a gestação. Destes, 899 casos foram descartados após exames de imagem e laboratoriais, sendo que, dos 602 casos restantes, 76 foram confirmados, 54 foram definidos como alta probabilidade, 181 como probabilidade média e 291 com leve probabilidade de diagnóstico de síndrome congênita do vírus (FRANÇA et al., 2016).

No período de novembro de 2015 a março de 2017 o Ministério da Saúde foi notificado de 13.364 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento com possibilidade de infecção pelo vírus Zica e outras etiologias infecciosas. Dentre esta população total de casos, 5.663 foram excluídos, 2.621 foram confirmados e 98 foram classificados como prováveis para infecção congênita durante a gestação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em novembro de 2015, durante o início das investigações e pico da epidemia, o Ministério da Saúde foi notificado com 13.490 casos, sendo 2.653 confirmados. Sabe-se que no ano de 2017 foi declarado o fim da emergência nacional para a chamada “síndrome congênita do Zica virus”, sendo confirmados 293 casos dentre os 1079 registrados com suspeita em todo o país até abril deste ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Dentre as atividades desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, no período de 2017, a respeito das políticas públicas envolvendo o Vírus da Zica esteve a aquisição de insumos suficientes para realização de 10.160.708 exames laboratoriais de dengue, chikungunya e Zica. Desse total, 6.500.000 foram testes rápidos; 3.250.708 para diagnóstico por sorologia (IgM, IgG, NS1); e 410.000 para diagnóstico por biologia molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR).

Com relação ao ano de 2017, um óbito por Vírus da Zica foi confirmado laboratorialmente no estado de Rondônia, da semana epidemiológica um até a 52<sup>a</sup>. Já em 2018, até a 46<sup>a</sup> semana epidemiológica foram confirmados quatro óbitos por Vírus da Zica, nas seguintes regiões: Paraíba, Alagoas, São Paulo e Goiás.

Neste mesmo período de 2018, foram registrados 1.058 casos prováveis de gestantes afetadas pelo vírus no país, sendo 420 casos confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Ainda com relação aos dados divulgados pelo ministério da saúde, foi observada redução de 57% dos casos de Vírus da Zica de 2017 para 2018 no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

No momento atual, observa-se a necessidade de investigações e pesquisas para melhor compreender a fisiologia, sintomas, desenvolvimento do sistema nervoso e prognósticos com a finalidade de reduzir os impactos que esta epidemia causou na população nascida e infectada pelo vírus durante este período, além de buscar evitar recidiva e capacitar os atendimentos dos profissionais da saúde na demanda de crianças com microcefalia por Vírus da Zica.

Com relação aos achados clínicos acerca das alterações no desenvolvimento destas crianças, estão os achados audiológicos, cujos autores descreveram a prevalência de 5,8% de crianças com perda auditiva sensorioneural, diagnosticadas com Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e compararam tal informação com achados clínicos de infecções virais (LEAL et al., 2016)

Tendo em vista esta informação, observa-se o impacto do diagnóstico e intervenção precoce no desenvolvimento neuropsicomotor e no desenvolvimento de habilidades cognitivas, auditivas, visuais, motoras e de linguagem durante os primeiros meses de vida, período em que há maior neuroplasticidade (NORBERT et al., 2016).

O diagnóstico e intervenção precoce nas crianças com alteração auditiva possui a finalidade de minimizar as consequências que as alterações do desenvolvimento das estruturas neurais e corticais auditivas provocam nos primeiros anos de vida (DOWNS; IOSHINAGA ITANO, 1999).

Desta forma, observa-se a importância da realização do potencial cortical auditivo, sendo um instrumento diagnóstico de maior especificidade quando comparado a avaliação central realizada pelo potencial auditivo de tronco encefálico,

pois além de avaliar a atividade neuroelétrica na via auditiva, fornece informações sobre as atividades envolvidas nas habilidades de discriminação, integração e atenção (MCPHERSON, 1996; PONTON, 2000).

Ressalta-se ainda que a alteração cortical auditiva pode estar relacionada ao déficit no desenvolvimento global, incluindo a linguagem e a fala, acometidos no quadro clínico da população infectada pelo Vírus da Zica, reforçando então a relevância deste estudo (CHAN; TANG et. Al., 2016).

Na literatura consultada não foram encontrados artigos relacionando SCZ e PEAC, porém, existem estudos que buscaram a relação entre SCZ e as respostas no PEATE (LEAL, 2016). Acrescenta-se que a utilização clínica do PEAC é algo recente. Sendo assim, pesquisas que busquem esclarecer as correlações entre as latências, dos componentes exógenos do PEALL e variáveis, como gênero e provável SCZ são pertinentes, tanto para questões acadêmicas, quanto para a prática clínica. Em âmbito nacional, não se localizou nenhuma referência na literatura consultada, o que torna inédito o presente estudo, uma vez que se propôs a estudar o tema.

Diante dos achados, observa-se a necessidade de pesquisas com a finalidade de desvendar informações adicionais sobre o funcionamento das vias auditivas a nível cortical para estudar e minimizar os impactos que uma possível alteração no córtex auditivo possa acarretar no desenvolvimento do sistema auditivo e comunicativo destas crianças.

Portanto, este estudo interinstitucional teve como objetivo descrever e comparar os valores do potencial cortical auditivo de crianças que nasceram com a provável síndrome congênita do Vírus da Zica e crianças com desenvolvimento típico.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Alterações neurológicas na Síndrome Congênita da Zica Virus

Estudo brasileiro realizado em camundongos mostrou resultados indicando que o Vírus da Zica pode causar microcefalia, pois foi observada a restrição de crescimento intrauterino, incluindo os sinais de microcefalia. Este estudo também demonstrou que o Vírus da Zica pode infectar as células progenitoras corticais humanas, levando a um aumento da morte celular. Além disso, foi observada que a infecção de organoides no cérebro humano pode causar a redução das zonas de proliferação e interromper as camadas corticais. Sendo assim, as células progenitoras corticais podem ser o alvo do vírus, e a indução da morte celular por apoptose e autofagia pode causar prejuízos ao desenvolvimento neurológico do feto (CUGOLLA et al., 2016).

Até o momento sabe-se que as crianças com a microcefalia podem apresentar uma lista de achados clínicos como alterações neurológicas, oftalmológicas, auditivas, linguísticas e alterações urogenitais (CHAN; TANG et al., 2016). Porém, a atrofia cerebral ventricular (ventriculomegalia) unilateral ou assimétrica foi descrita somente nos casos da síndrome congênita do Vírus da Zica (COSTELLO et al., 2016; VOUGA; BAUD, 2016).

Esta atrofia pode causar malformações no tronco encefálico e produzir convulsões, irritabilidade, anomalias oculares e disfagia como sintomas. Além disso, foram encontrados também calcificações e distúrbios corticais em exames de neuroimagem (COSTELLO et al., 2016; VOUGA; BAUD, 2016).

Um estudo realizado para analisar as possíveis consequências do desenvolvimento do sistema nervoso causadas pela síndrome congênita do Vírus da Zica concluiu que as alterações proteômicas nas células radiais gliais podem resultar em uma migração neuronal ineficiente para o destino final em camadas corticais específicas (WALTER et al., 2017).

Estudo brasileiro encontrou uma anormalidade migracional cortical difusa em exames de imagem realizados em crianças com diagnóstico de infecção congênita do Vírus da Zica (94%) e em crianças com suspeita desta (100%), além de calcificações em áreas subcorticais, observaram ainda, que houve uma grande variação com relação tipo de anormalidade, simetria de hemisfério e severidade.

Constataram ainda que em microcefalias clássicas da TORCH, as calcificações cerebrais são periventriculares e corticais, porém, casos foram relatados como raros com relação a alterações de gânglios da base e calcificações tálamo (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al, 2016).

Outro estudo demonstrou que a microcefalia causada pelo citomegalovírus possui características semelhantes às da síndrome congênita do Vírus da Zica, porém, os achados em exames de imagem demonstram diferença principalmente com relação à localização das calcificações, sendo periventricular na infecção por citomegalovírus e corticomedular na infecção por Zica. Além disso, alterações hepáticas, renais, e anormalidades hematológicas demonstram-se incomuns na infecção por Vírus da Zica, diferentemente do encontrado na infecção pelo citomegalovírus, por exemplo (MEHRJARDI et al, 2017).

Outros achados em exames de imagem do sistema nervoso central referem comprometimento do padrão de migração neuronal, além de dilatação ventricular, atrofia cortical, atrofia de tronco ou cerebelo e disgenesias de corpo caloso (ARAGÃO et al, 2016).

Levine et. al. (2017) destacaram em seu estudo que as infecções por TORCH são bem reconhecidas por terem efeitos neurológicos, como ventriculomegalia, aderências intraventriculares, cistos subependimários, calcificações intracerebrais e microcefalia. Já o vírus da Zica é intensamente neurotrópico, tendendo a atacar ou afetar preferencialmente o sistema nervoso central, atingindo as células progenitoras neurais e levando a um espectro mais grave de anormalidades cerebrais do que é normalmente visto em outras infecções TORCH.

Enquanto alguns achados associados à infecção por zica congênito são vistos também em pacientes com outras TORCHs associadas, existem duas características encontradas nos exames de imagem que são extremamente sugestivas de zica. São elas a microcefalia severa com parcial crânio colapsado e com suturas semelhantes a conchas e calcificações grosseiras entre a massa cinzenta e a branca (LEVINE et. al, 2017).

Pesquisadores publicaram um estudo descrevendo o caso de um bebê que foi infectado pelo vírus aproximadamente na 26ª semana, ainda durante a gestação, o qual manteve o Vírus da Zica ativo no organismo por cerca de 67 dias após o

parto. Com o acompanhamento desta criança, observou-se que o aumento na concentração de alguns anticorpos indicou que o sistema imunológico se tornou capaz de combater o vírus à medida que foi amadurecendo, porém, durante o período em que o vírus continuou ativo, sinais de lesões no tecido cerebral foram captados por meio da ressonância magnética, principalmente com relação às regiões frontal e parietal (OLIVEIRA et al, 2016).

### Potenciais Corticais Auditivos

Os potenciais evocados auditivos corticais (PEAC) são potenciais evocados auditivos de longa latência, e veem sendo cada vez mais utilizados em pesquisas e na prática clínica audiológica, contribuindo no diagnóstico e no monitoramento do desenvolvimento auditivo da população infantil.

Esses potenciais resultam-se da atividade neuroelétrica do córtex auditivo primário e secundário, podendo fornecer informações acerca dos processos biológicos envolvidos na maturação fisiológica e no processamento auditivo. Sendo assim, estes potenciais podem ser vistos como complementares à avaliação comportamental auditiva, auxiliando na identificação de aspectos específicos da qualidade da codificação dos sinais de fala, colaborando inclusive no direcionamento da reabilitação auditiva.

As ondas obtidas no PEAC correspondem a uma série de picos com polaridades negativas (N) e positivas (P), gerados ao longo da via auditiva, que representam as atividades sinápticas na área do córtex. Esses picos são resultados de eventos acústicos, e formam o complexo de componentes P1-N1-P2-N2-P3, sendo possível analisar cada um quanto à sua presença ou ausência, além da latência e amplitude. (REGAÇONE et al., 2014).

Sabe-se que estes potenciais corticais podem ser obtidos a partir da apresentação de qualquer estímulo acústico, variando conforme a frequência de taxa de apresentação (SHARMA et al., 2007), duração do estímulo (AGUNG et al, 2006), característica de som da fala (KURTZBERG, 1995; SHARMA; NASH; DORMAN, 2009), estímulo tonal (JACOBSON et al., 1992), além do contexto em que é realizado.

Desta forma, há variações nas respostas que podem ser obtidas, e nos processos corticais que serão envolvidos em seu processamento, como por exemplo

o processamento linguístico (MECKLINGER; OPITZ; FRIEDERICI, 1997), memória (ÁVILA; QUAGLIATO; COSTALLAT, 2001) e atenção seletiva (PICTON; HILLYARD, 1974). Assim, alterações em qualquer variável envolvida pode alterar a sensibilidade da avaliação e resultar na presença ou ausência de alguns componentes do exame (HALL, 2006).

Segundo a literatura, os potenciais corticais auditivos de indivíduos adultos são registrados em média entre 80 e 700ms e são descritos em exógenos: P1 (P100) – onda positiva com latência aproximada de 55 a 80ms; N1 (N100) – onda negativa com latência aproximada de 80 a 150 ms; P2 (P200) – onda positiva com latência podendo variar de 145 a 200 ms e N2 (N200) – onda negativa seguida de P2 com latência variando de 180 a 250 ms e o potencial endógeno P3 (P300) – onda positiva com latência aproximada de 220 a 400 ms (HALL, 2006; MCPHERSON, 1996).

A literatura aponta que a origem anatômica de cada onda está localizada da seguinte forma: Componente P1 – Giro de Heschl ou córtex auditivo secundário, Componente N1 – Lobo frontal, Componente P2 – Giro temporal superior anterior e componente N2 – Regiões supra-temporais incluindo o córtex frontal (KUSHNERENKO, 2003)

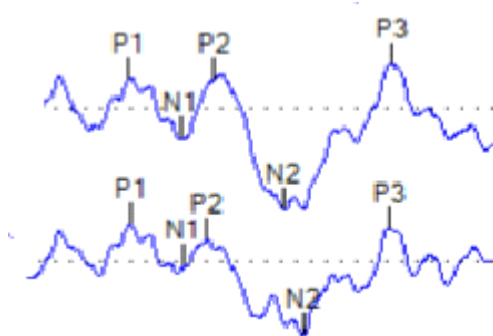


Figura 1. Ilustração do Potencial Cortical Auditivo.

Fonte: OLIVEIRA, L. S., 2018. [dissertação]

Esses PEAC são convencionalmente avaliados de acordo com as características das ondas e dos picos que modificam-se ao longo da maturação auditiva. Demonstram ainda que há diminuição nos valores da amplitude e latência durante o surgimento destes potenciais à medida em que é desenvolvida a

maturação destas estruturas fisiológicas, variando ao longo da infância e idade adulta (CUNNINGHAM ET AL., 2000; PANG; TAYLOR, 2000; PONTON ET AL., 2000).

Lammers et al. (2015) apresentaram a informação de que a estimulação auditiva durante o período da infância é crítica para que seja realizado o desenvolvimento do córtex auditivo.

Sabe-se que em neonatos e crianças, o traçado obtido na avaliação dos PEAC permite a observação dos componentes P1-N1-P2-N2, os componentes exógenos, podendo estes estarem presentes ou ausentes, com latências e amplitudes esperadas para a idade cronológica ou não, de acordo com a estimulação e maturação desta região da via auditiva.

A literatura utiliza o aparecimento do componente P1 como um marcador neurobiológico do desenvolvimento da detecção auditiva (SHARMA; DORMAN, 2006), uma vez que os PEAC resultantes das ondas de crianças de 12 meses podem assemelhar-se aos mesmos observados em crianças de 3 a 9 anos de idade (CEPONIENE et al., 2003).

Outros estudos demonstraram que os PEAC obtidos a partir da realização do exame com estímulo de frequência em crianças de 12 meses podem resultar em potenciais com características equivalentes aos picos observados em crianças de 3-9 anos de idade. Sendo assim, estes resultados podem fornecer também evidências dos processos auditivos que antecedem o desenvolvimento da linguagem (CHOUDHURY; APRIL, 2011).

Segundo Martin, Tremblay e Korczak (2008), o complexo P1-N1-P2-N2 pode demonstrar o processamento do sinal acústico ao nível do córtex auditivo, podendo ser eliciado a partir de estímulos tonais e de fala, observando que, neste caso, a presença do complexo sugere que a fala foi codificada ao nível do córtex auditivo e a ausência do mesmo pode sugerir que a fala não foi codificada.

Estudo demonstrou que neonatos nascidos pré-termo e a termo apresentam presença dos potenciais P1 e N1, com latência alongada devido ao processo de maturação, antes mesmo de completarem um mês de vida, fator que sugere detecção do estímulo sem a necessidade de atenção do bebê (DIDONÉ; GARCIA; SILVEIRA, 2014).



A literatura cita também a possibilidade do aparecimento da onda chamada P3a em estudos utilizando os PEAC em crianças menores de um ano de idade. A partir dos quatro meses, observou-se que as crianças estudadas foram capazes de discriminar e compreender diferentes estímulos, principalmente os estímulos complexos como os verbais (HE; HOTSON; TRAINOR, 2009).

Fatores relacionadas à idade, à morfologia dos PEAC, valores de latências e amplitudes de pico do PEAC, indicam que o uso desta resposta cortical pode ser um biomarcador do nível de maturação cortical auditiva.

### 2.3. Desenvolvimento do sistema auditivo e Potenciais Evocados Auditivos

A literatura descreve fases de desenvolvimento maturacional auditivo em crianças com desenvolvimento típico, sendo que a primeira fase é caracterizada pela porção periférica formada entre o quinto e sexto mês de gestação. Essas estruturas continuam a formar conexões sinápticas e a melhorar seu funcionamento durante os dois primeiros anos de vida, envolvendo a maturação de áreas fisiológicas que antecedem o tronco encefálico, continuam a desenvolver-se dos dez aos 12 anos em áreas subcorticais, estendendo-se até a adolescência para as áreas corticais (EGGERMONT, 1988; HALL, 2006).

Os dois primeiros anos de vida de são cruciais no desenvolvimento de habilidades auditivas e de linguagem. É neste período que o sistema nervoso auditivo central (SNAC) está em constantes reorganizações cerebrais, realizando o processo de mielinização e maturação das estruturas da via auditiva central. Durante este período o cérebro do neonato realiza as conexões neuronais mais importantes para o seu desenvolvimento, envolvendo diversas habilidades, dentre elas, a auditiva (FERRARI; TOYODA; FALEIROS, 2001). Além disso, a neuroplasticidade durante esse período é máxima devido à intensa sinaptogênese das estruturas e o córtex mais responsivo (ISAAC, OLIVEIRA, 2014).

As células ganglionares do núcleo espiral da cóclea são responsáveis pela conexão das células ciliadas internas ao tronco cerebral e ao lobo temporal do córtex, que ocorre em torno da 25ª e 29ª semana gestacional, período em que o sistema auditivo torna-se funcional (HALL, 2000).

As conexões neurais do lobo temporal do córtex tornam-se funcionais acerca da 28ª a 30ª semana gestacional, período crítico para o início da função auditiva

central. Estas conexões iniciam o desenvolvimento das colunas tonotópicas no córtex auditivo, sendo necessárias para receber, reconhecer e reagir à linguagem, à música e sons ambientais significativos ainda durante o período intrauterino (GRAVEN, BROWNE, 2008). Com isso, o feto passa a desenvolver memória auditiva e a reconhecer diferenças no tom, padrões sonoros, intensidade e ritmo (CARDOSO, 2013).

Desta forma, com a finalidade de avaliar o desenvolvimento maturacional destas estruturas durante os primeiros dois anos de vida, de maneira objetiva, é utilizado o exame chamado Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), o qual demonstra respostas neurofisiológicas pelo aparecimento de ondas de curta latência geradas a partir do nervo auditivo até o nível da recepção do som em tronco encefálico (HOSFORD-DUNN; MENDELSON; SALAMY, 1981).

Fazendo um paralelo entre a importância deste estudo para a via auditiva, estudo evidenciou o fato de que a população com a síndrome congênita do Vírus da Zica pode ter respostas dentro do padrão esperado pela literatura no exame de potencial evocado auditivo de tronco encefálico, demonstrando assim, desenvolvimento auditivo adequado nos que corresponde às conexões sinápticas realizadas entre sistema auditivo periférico até o nível de tronco encefálico, nas crianças que foram diagnosticadas como ausência de perda auditiva (ABRAMOV et al., 2018).

Outro estudo demonstrou que, dentre 69 crianças com hipótese diagnóstica de síndrome congênita do Vírus da Zica, cinco crianças apresentaram perda auditiva, sendo que uma delas havia sido submetida previamente a tratamentos com medicamentos ototoxicos. Estas crianças foram submetidas aos exames de Emissões Otoacústicas Evocadas e PEATE, após descarte de alteração condutiva (LEAL, 2016). Desta forma, podemos concluir que há possibilidade da perda auditiva sensorioneural vir associada à microcefalia causada pelo vírus da Zica.

Estudos demonstram também, a incidência de crianças com perda auditiva detectada pela triagem auditiva neonatal, com a presença das mesmas características das TORCHs, bem como a microcefalia (MANZAN, 2008).

### **3. OBJETIVOS**

Descrever e investigar os potenciais corticais auditivos de crianças com provável síndrome congênita do Zica vírus e comparar com os potenciais corticais auditivos de crianças com desenvolvimento típico.

### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo multicêntrico comparativo descritivo transversal que foi desenvolvido no Setor de Audiologia do Centro de Estudos da Educação e da Saúde e Centro Especializado em Reabilitação Auditiva (CER II/ CEES), onde se localiza o Laboratório de Avaliação objetiva da audição, da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Marília-São Paulo, com coleta de dados parcial realizada na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, no seu Laboratório de Tecnologia e Audição-LATEC.

Trata-se de um estudo parcial, o qual foi extraído de um grupo de estudos organizado e realizado por pesquisadores de ambas as instituições, dentre pesquisas de mestrado, doutorado e pós-doutorado.

Foram realizadas reuniões, discussões, coleta de dados e estudos a respeito da literatura e análise dos dados em ambas as instituições, sendo metade dos indivíduos estudados em cada instituição, com a população regional referente à ela.

#### Aspectos éticos

O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Marília, São Paulo, com o CAAE nº 68684117.8.1001.5406.

A participação dos indivíduos ocorreu mediante autorização e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, pelos pais ou responsáveis dos indivíduos participantes, redigido para fins específicos desta pesquisa.

#### Casuística e limitações do estudo

Foram convidadas a participar do estudo 50 crianças, de ambos os gêneros, com idade de 6 a 38 meses, divididas em dois grupos, sendo o grupo 1 (G1), de estudo, composto de 25 crianças com história clínica sugestiva de provável síndrome congênita do zica vírus, com coleta de dados na instituição UNCISAL e

grupo 2 (G2), controle, composto por 25 crianças com desenvolvimento típico, com coleta de dados na instituição UNESP.

As crianças com provável síndrome congênita do Zica foram identificadas em parceria com as instituições ADEFAL, AAPPE, APAE, CER III-UNCISAL e PESTALOZZI, que acompanhavam as crianças com Zica vírus em Maceió e região, para viabilização da notificação dos casos. E as do grupo controle foram convidadas a participarem nos berçários municipais da cidade de Marília-SP.

Todas as crianças participantes do G1 tidas como prováveis portadores da Síndrome Congênita da Zica vírus possuíam história clínica materna compatível com tal infecção, avaliação clínica, exames de imagem com alterações neurológicas típicas do quadro do vírus da Zica e exames laboratoriais negativos para sífilis, toxoplasmose e citomegalovírus (FRANÇA et al, 2016).

Os casos que foram convidados à participação da pesquisa contaram com a presença de uma equipe multidisciplinar envolvendo também atendimento otorrinolaringológico.

Entretanto, durante as convocações dos participantes à pesquisa, algumas crianças tiveram que ser excluídas por não fazerem parte dos critérios de inclusão da amostra, além de limitações encontradas no quadro geral clínico em que as crianças se encontravam durante o período da coleta de dados. Como por exemplo, estados infecciosos, disfagia, presença de impedimento no meato acústico, otites, nistagmos, espasmos e comportamento não colaborativo para os exames, restando 15 crianças de cada grupo, totalizando 30 crianças.

Foi encontrada grande dificuldade também no controle de comportamento da criança durante a realização dos exames, principalmente do G1, o qual demonstrava grande quantidade de espasmos involuntários em um curto espaço de tempo. O uso de desenhos animados sem a presença de som, auxiliou no controle do comportamento, para que a criança pudesse ter a fixação ocular e minimizar os movimentos corporais causadores de artefato. Além disso, foi fundamental a realização de duas varreduras para posterior soma (conforme será descrito na sessão 4.4. Procedimentos), fazendo com que cada varredura reduzisse o período em que a criança deveria ficar imóvel e melhorasse a qualidade com que a resposta fosse captada.

### Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram descritos:

(1) Assinatura do TCLE;

(2) Presença de integridade do sistema auditivo periférico comprovado pelos seguintes procedimentos:

- Resposta auditiva mínima a 30dBNA, mediante pesquisa de limiar eletrofisiológico por meio do PEATE; (HALL, 2000)
- Exame de PEATE não sugestivo de alteração retrococlear; (HALL, 2000)
- EOA transiente presente; (STOVER et al., 1996)
- Imitanciometria com curva tipo A; (JERGER, 1970)

(3) Microcefalia identificada em exame clínico de neuroimagem, quando possível, com alterações típicas de Zica vírus como:

- Calcificações suborticais e aumento ventricular (COSTELLO et al., 2016; VOUGA; BAUD, 2016);
- Presença de histórico clínico compatível com os sintomas do Zica vírus durante o período da gestação (SCHULER-FACCINI et al., 2016);
- Resultado negativo para sorologia de Toxoplasmose, Sífilis e Citomegalovírus, caracterizando, por fim, a provável síndrome congênita do Zica vírus (FRANÇA et al, 2016).

### Procedimentos

(1) Anamnese específica: Foi realizada anamnese audiológica infantil com os pais dos sujeitos de pesquisa, com o intuito de investigar o histórico da criança e da família. Trata-se de um roteiro de perguntas voltadas para a saúde geral, gestação, parto, desenvolvimento global (motor, linguístico, psíquico, comportamental), aspectos escolares e audiológicos (histórico de infecções de orelha média, medicamentos, comportamento auditivo), verificando se existem outros fatores de risco para perda auditiva.

(2) Avaliação audiológica: devido à idade cronológica e aos dados de inclusão, foram realizados os seguintes exames audiológicos:

- Meatoscopia: Realizada com o objetivo de obter a integridade do meato acústico externo, livre de impedimentos e objetos estranhos.

- Imitanciometria: Realizada com o objetivo de obter a complacência da orelha média do participante. Foi utilizada a medida com a sonda de 226 Hz. Os resultados apresentaram curva do tipo A (JERGER, 1970).
- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE): Realizado com o objetivo de registrar a qualidade da transmissão da atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo central em resposta a um estímulo sonoro, estabelecer o limiar mínimo eletrofisiológico auditivo e caracterizar a amostra. Após limpeza da pele com gaze e pasta eletrolítica, foram posicionados dois eletrodos na testa (Fz e Terra), dois eletrodos na porção das mastoides ou lóbulos direito e esquerdo da criança (OE e OD) e um eletrodo na posição central da cabeça (Cz), além de inserir um fone de inserção bilateralmente. Foram considerados dentro dos padrões de normalidade os indivíduos que apresentaram registro das ondas I, III e V com latências e interpicos normais para a faixa etária, e resposta eletrofisiológica mínima a 30dBNA (HALL, 2000).
- Potencial Evocado Auditivo Cortical (PEAC): Utilizando o equipamento *Biologic Navigator Pro*, o procedimento foi registrado mediante a utilização de quatro eletrodos descartáveis nas seguintes posições: Cz (com jumper entre os canais); A2 e A1 em referência aos lóbulos direito e esquerdo (Cz/A2 e A1), utilizando-se os 2 canais de registro do equipamento e o eletrodo terra foi posicionado em Fpz (Figura 2). A impedância foi mantida em um nível inferior a 5K ohms. Para a aquisição do PEACs foram utilizados diferentes estímulos com contrastes acústicos distintos em monossílabas /ba/ e /da/ empregados para que ocorra a discriminação auditiva. Cada sílaba foi apresentadas 40 vezes, em duas varreduras para posterior somação. As monossílabas foram registradas numa janela de 500ms com filtragem passa banda de 0,1-30Hz, amplificação de 50.000x, polaridade alternada e taxa de estimulação de 0.7 estímulos por segundo, gravados num tempo máximo de até 500ms. Os estímulos foram apresentados de maneira monoaural, de forma randômica. Foram realizados procedimentos com variações de estímulos sonoros

linguísticos, para que fosse possível ampliar a descrição e análise dos potenciais corticais desta população.

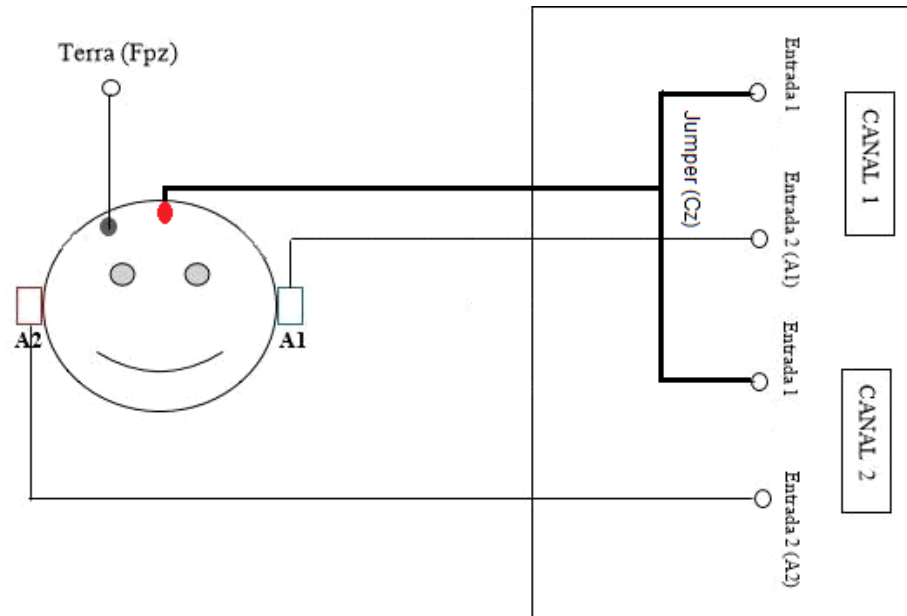


Figura 2. Posicionamento dos eletrodos para a medida do PEAC.

Fonte: Elaborado pela autora.

Desta forma, foram captadas respostas ipsi e contralaterais ao estímulo apresentado de modo monoaural, à direita e à esquerda, respectivamente. Os estímulos de fala natural foram vozes femininas fluidas com duração de 180ms gravados a 70dBNA Pe, extraídos da segunda sílaba durante a emissão [baba], por exemplo, em que os formantes F1, F2 e F3 foram obtidos na sua porção inicial e estável. Tais estímulos foram desenvolvidos em Laboratório de Análise Acústica (LAAC), da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e gravados no Praat® (Versão 4.2.31), em 48KHz e 16bits, posteriormente gravados em formato wave para a inserção do estímulo no Software do equipamento.

Foram realizadas duas varreduras de 80 estímulos sonoros para posterior soma ponderada, afim de obter o resultado final com melhor qualidade de respostas, diminuindo a incidência de fadiga do paciente. Nesta soma, foi realizada a identificação dos componentes P1-N1-P2-N2-P3 – primeiras ondas que aparecem na sequência e apresentam polaridade positiva - negativa – positiva – negativa -

positiva, respectivamente, de acordo com a polaridade e idade cronológica do paciente (Figura 3). Os registros obtidos foram analisados pela pesquisadora e discutidos entre os membros do grupo de pesquisa experientes na área de eletrofisiologia, a fim de verificar a concordância das análises. Além disso, foi realizada análise duplo cego por juízes experientes na área de ambas as instituições durante a execução do estudo. O tempo para finalizar cada procedimento de avaliação pré-coleta e o procedimento de pesquisa durou aproximadamente 1 hora e 30 minutos.

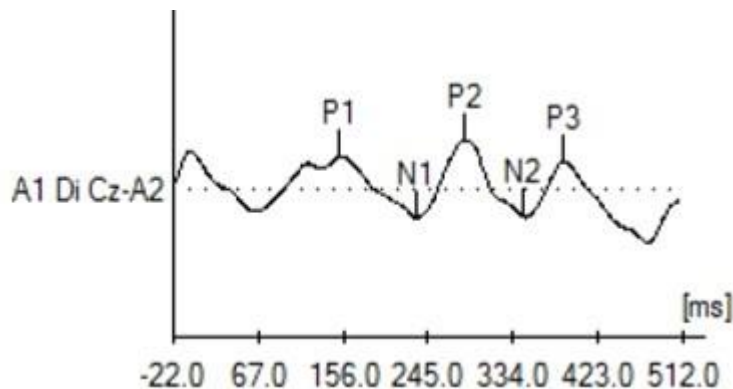


Figura 3. Ilustração do PEAC /ba/ e /da/ após soma ponderada.

Fonte: Elaborado pela autora.

#### 4. 5. Análise dos dados

Após a coleta dos dados, foi realizada a estatística descritiva para análise quantitativa dos dados.

Os dados estão descritos pela média e desvio-padrão. A distribuição de normalidade foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk, a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene, e a esfericidade pelo teste de Mauchly's.

Para comparação entre dois grupos independentes foi realizado o teste de t-Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para analisar os efeitos do grupo, orelha e lateralidade e suas interações foi realizada uma análise de co-variância (ANCOVA) mista de medidas repetidas controlando o efeito das covariáveis idade e sexo.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ). Os dados foram analisados no software SPSS versão 19.0.



Foram realizados gráficos demonstrativos dos traçados de *grand average* dos registros contralaterais da orelha direita (CzA1) para visualização e comparação dos dados entre os grupos.

## 5. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a caracterização da amostra estudada.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra

GRUPOS	POPULAÇÃO	QUANTIDADE (N)	GENERO	IDADE (meses)
G1	Microcefalia	15	Feminino = 8 Masculino = 12	Média = 25 DP = 7
G2	Desenvolvimento Típico	15	Feminino = 10 Masculino = 5	Média = 29 DP = 9

A tabela 2 apresenta os resultados acerca das respostas obtidas com o estímulo /ba/ para ambos os grupos estudados, sendo a combinação de estímulo /ba/ e /da/ da orelha direita, analisada ipsi-lateralmente em termos de latência e amplitude.

**Tabela 2.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/)

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_IP_P1_BA_OD	129,29	50,94	120,70	45,56	0,631
LAT_IP_N1_BA_OD	203,89	59,03	188,64	59,51	0,487
LAT_IP_P2_BA_OD	270,38	68,04	277,13	57,83	0,772
LAT_IP_N2_BA_OD	333,26	62,48	326,85	53,99	0,774
LAT_IP_P3_BA_OD	377,95	47,15	367,12	65,45	0,682
AMP_IP_P1_BA_OD	5,35	3,16	2,95	2,59	0,031*
AMP_IP_N1_BA_OD	-4,39	3,70	-4,76	2,20	0,743
AMP_IP_P2_BA_OD	5,68	4,75	2,13	2,44	0,015*
AMP_IP_N2_BA_OD	-4,73	4,07	-1,84	1,54	0,019*
AMP_IP_P3_BA_OD	3,66	3,41	3,10	2,39	0,685

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

Os valores de latência de P1, N1, P2 e N2, captados de maneira ipsi-lateral, para o estímulo /ba/, não demonstraram diferença significativa quando comparados entre grupos para a orelha direita.

Porém, a amplitude de P1, P2 e N2 mostrou diferença significante entre os grupos ( $p = 0,031, 0,015$  e  $0,019$ ), sendo que o G1, com microcefalia por provável Zica vírus, possui valores de amplitude maiores quando comparado aos valores de amplitude do G2, controle.

**Tabela 3.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_IP_P1_DA_OD	111,03	44,11	108,82	19,93	0,861
LAT_IP_N1_DA_OD	186,20	53,30	177,09	45,14	0,618
LAT_IP_P2_DA_OD	258,53	49,51	262,57	57,25	0,841
LAT_IP_N2_DA_OD	341,03	48,87	312,43	56,52	0,180
LAT_IP_P3_DA_OD	399,05	43,80	361,23	50,19	0,089
AMP_IP_P1_DA_OD	5,78	3,68	4,14	1,66	0,125
AMP_IP_N1_DA_OD	-5,62	3,50	-3,01	1,91	0,017*
AMP_IP_P2_DA_OD	3,23	2,81	2,30	2,16	0,327
AMP_IP_N2_DA_OD	-4,83	3,89	-4,85	3,12	0,988
AMP_IP_P3_DA_OD	5,14	3,96	3,63	4,24	0,080

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

Com relação ao estímulo /da/, deve-se destacar a amplitude do potencial N1, que captado de maneira ipsi-lateral demonstrou diferença significativa ( $p = 0,017$ ) entre os grupos.

**Tabela 4.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_CON_P1_BA_OD	133,66	39,57	122,84	42,24	0,475
LAT_CON_N1_BA_OD	199,59	56,71	196,11	49,42	0,859
LAT_CON_P2_BA_OD	262,05	53,94	279,50	65,47	0,432
LAT_CON_N2_BA_OD	329,65	48,15	344,00	38,74	0,398
LAT_CON_P3_BA_OD	390,96	56,80	400,48	62,27	0,748
AMP_CON_P1_BA_OD	4,30	3,57	3,69	3,08	0,618
AMP_CON_N1_BA_OD	-4,46	3,67	-4,78	3,47	0,806
AMP_CON_P2_BA_OD	5,09	4,52	3,03	3,59	0,187
AMP_CON_N2_BA_OD	-4,64	4,12	-2,32	0,96	0,068
AMP_CON_P3_BA_OD	3,62	4,44	2,36	1,38	0,483

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

Com relação às respostas captadas contra-lateralmente à direita, não foi observada significância em termos de amplitude e latência para a comparação entre os grupos para o estímulo /ba/.

**Tabela 5.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha direita e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_CON_P1_DA_OD	112,84	39,68	112,54	23,87	0,980
LAT_CON_N1_DA_OD	196,12	66,52	182,98	43,13	0,526
LAT_CON_P2_DA_OD	264,83	61,31	259,62	55,61	0,809
LAT_CON_N2_DA_OD	352,27	61,63	327,74	47,94	0,256
LAT_CON_P3_DA_OD	403,04	18,96	373,55	49,82	0,102
AMP_CON_P1_DA_OD	7,13	4,82	4,56	3,25	0,098
AMP_CON_N1_DA_OD	-3,93	4,35	-3,28	2,39	0,615
AMP_CON_P2_DA_OD	4,75	4,12	1,98	2,30	0,035*
AMP_CON_N2_DA_OD	-5,38	4,31	-4,63	2,32	0,578
AMP_CON_P3_DA_OD	2,39	4,31	2,85	4,20	0,825

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

A tabela 5 demonstra que houve diferença significativa ( $p = 0,035$ ) no resultado do componente P2 contra-lateral à direita, em termos de amplitude, nos dados de comparação entre os grupos para o estímulo /da/.

**Tabela 6.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_IP_P1_BA_OE	116,01	40,96	111,93	42,53	0,802
LAT_IP_N1_BA_OE	175,35	64,02	186,29	65,50	0,665
LAT_IP_P2_BA_OE	265,44	61,71	259,92	58,84	0,814
LAT_IP_N2_BA_OE	346,56	73,07	324,88	65,70	0,425
LAT_IP_P3_BA_OE	394,37	41,36	352,30	72,42	0,156
AMP_IP_P1_BA_OE	5,24	4,68	4,40	2,65	0,751
AMP_IP_N1_BA_OE	-4,89	3,38	-1,55	2,68	0,007*
AMP_IP_P2_BA_OE	4,95	4,50	2,11	3,73	0,079
AMP_IP_N2_BA_OE	-7,01	6,58	-4,34	4,07	0,201
AMP_IP_P3_BA_OE	3,24	2,39	1,65	2,43	0,182

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

A tabela 6 evidencia a amplitude do potencial N1 eliciado a partir do estímulo /ba/, que, captado de maneira ipsi-lateral à esquerda, demonstrou diferença significativa ( $p = 0,00$ ) entre os grupos.

**Tabela 7.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas ipsi-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_IP_P1_DA_OE	124,64	40,83	113,24	47,19	0,424
LAT_IP_N1_DA_OE	182,67	55,93	167,22	52,93	0,334
LAT_IP_P2_DA_OE	253,29	59,52	250,51	56,05	0,747
LAT_IP_N2_DA_OE	306,28	55,41	335,81	57,79	0,183
LAT_IP_P3_DA_OE	371,53	53,84	342,03	58,46	0,139
AMP_IP_P1_DA_OE	5,18	4,38	2,79	2,36	0,201
AMP_IP_N1_DA_OE	-4,03	3,57	-2,34	2,65	0,162
AMP_IP_P2_DA_OE	3,64	3,83	2,40	3,20	0,892
AMP_IP_N2_DA_OE	-5,14	4,58	-4,77	3,72	0,894
AMP_IP_P3_DA_OE	5,89	3,34	1,52	4,46	0,041*

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

Observando os resultados da tabela 7, pode-se destacar diferença significativa ( $p = 0,04$ ) da amplitude do potencial P3 para o estímulo /ba/ captado de maneira ipsi-lateral à esquerda.

**Tabela 8.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /ba/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_CON_P1_BA_OE	125,70	42,91	121,16	40,80	0,777
LAT_CON_N1_BA_OE	181,28	51,39	184,74	45,52	0,851
LAT_CON_P2_BA_OE	263,20	54,15	262,05	71,95	0,963
LAT_CON_N2_BA_OE	345,36	76,02	321,39	68,57	0,397
LAT_CON_P3_BA_OE	405,67	56,92	356,90	58,30	0,094
AMP_CON_P1_BA_OE	4,58	5,29	3,81	3,52	0,683
AMP_CON_N1_BA_OE	-4,22	3,12	-2,17	4,74	0,197
AMP_CON_P2_BA_OE	5,19	4,85	1,44	4,01	0,037*
AMP_CON_N2_BA_OE	-6,45	6,10	-4,50	4,15	0,337
AMP_CON_P3_BA_OE	4,13	1,86	2,02	2,40	0,059

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

A amplitude do potencial P2 para a resposta ao estímulo /ba/ captado contra-lateralmente à esquerda demonstrou-se diferença significativa ( $p = 0,03$ ) conforme informações da tabela 8.



**Tabela 9.** Média, desvio padrão e comparação dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1, P2, N2, P3 nas condições de estimulação da orelha esquerda e respostas captadas contra-lateralmente nos estímulos /da/ (/ba/ e /da/).

	Grupo 1		Grupo 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
LAT_CON_P1_DA_OE	139,96	35,10	112,62	40,09	0,068
LAT_CON_N1_DA_OE	190,89	36,42	185,40	51,58	0,751
LAT_CON_P2_DA_OE	254,79	53,01	247,32	55,76	0,720
LAT_CON_N2_DA_OE	320,78	46,04	337,05	58,08	0,430
LAT_CON_P3_DA_OE	388,15	47,01	351,68	59,73	0,270
AMP_CON_P1_DA_OE	3,43	3,71	2,98	2,98	0,751
AMP_CON_N1_DA_OE	-2,60	2,49	-2,08	2,64	0,600
AMP_CON_P2_DA_OE	4,55	4,88	1,62	2,95	0,294
AMP_CON_N2_DA_OE	-4,35	5,46	-4,52	3,76	0,362
AMP_CON_P3_DA_OE	4,24	2,55	2,71	3,11	0,297

Nota: O efeito das covariáveis idade e sexo foi controlado pela análise da ANCOVA e não apresentou efeito significativo

\*  $p \leq 0,05$  diferença significativa entre os grupos pelo teste t student para amostras independentes

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

Os estímulos apresentados à esquerda não apresentaram resultados significantes em termos de latências e amplitudes contra-laterais para o estímulo /da/, observando dados apresentados pela tabela 9.

**Tabela 10.** Análise de co-variância de respostas ipsi-laterais do estímulo /ba/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas.

	Grupo 1				Grupo 2				Ancova		
	OD		OE		OD		OE		OR	Interação	Grupo
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	P-valor	P-valor	P-valor
LAT_IP_P1_BA	129,29	50,94	116,01	40,96	120,7	45,56	111,93	42,53	0,920	0,930	0,567
LAT_IP_N1_BA	203,89	59,03	175,35	64,02	188,64	59,51	186,29	65,50	0,968	0,432	0,856
LAT_IP_P2_BA	270,38	68,04	265,44	61,71	277,13	57,83	259,92	58,84	0,630	0,493	0,889
LAT_IP_N2_BA	333,26	62,48	346,56	73,07	326,85	53,99	324,88	65,70	0,962	0,587	0,525
LAT_IP_P3_BA	377,95	47,15	394,37	41,36	367,12	65,45	352,30	72,42	0,060	0,016†	0,326
AMP_IP_P1_BA	5,35	3,16	5,24	4,68	2,95	2,59	4,40	2,65	0,390	0,495	0,158
AMP_IP_N1_BA	-4,39	3,7	-4,89	3,38	-4,76	2,20	-1,55	2,68	0,907	0,035†	0,144
AMP_IP_P2_BA	5,68	4,75	4,95	4,50	2,13	2,44	2,11	3,73	0,781	0,454	0,010*
AMP_IP_N2_BA	-4,73	4,07	-7,01	6,58	-1,84	1,54	-4,34	4,07	0,419	0,784	0,043*
AMP_IP_P3_BA	3,66	3,41	3,24	2,39	3,10	2,39	1,65	2,43	0,399	0,871	0,899

Nota: Análise de ANCOVA de mista de medidas repetidas para analisar o efeito do grupo, orelha (direita OD vs esquerda OE) e interação (grupo vs orelha) controlando o efeito das covariáveis idade e sexo

†  $p \leq 0,05$  efeito significativo da orelha independente do grupo.

\*  $p \leq 0,05$  efeito significativo do grupo independente da orelha

‡  $p \leq 0,05$  efeito significativo de interação entre grupo e orelha

Foi observado efeito significativo de interação entre grupos e orelhas para latência de P3 e para amplitude de N1, captadas ipsi-lateralmente quando apresentado o estímulo /ba/ ( $p = 0,01$  e  $0,03$ , respectivamente).

Também foi observado efeito significativo do grupo independente da orelha em termos de amplitude de P2 e N2 para o estímulo /ba/ ipsi-lateral ( $p = 0,01$  e  $p = 0,04$ , respectivamente).

**Tabela 11.** Análise de co-variância de respostas ipsi-laterais do estímulo /da/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas

	Grupo 1				Grupo 2				Ancova		
	OD		OE		OD		OE		OR	Interação	Grupo
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
LAT_IP_P1_DA	111,03	44,11	126,83	40,23	108,82	19,93	113,24	47,19	0,947	0,551	0,539
LAT_IP_N1_DA	186,2	53,3	187,04	53,35	177,09	45,14	167,22	52,93	0,543	0,507	0,435
LAT_IP_P2_DA	258,53	49,51	257,51	57,17	262,57	57,25	250,51	56,05	0,119	0,365	0,936
LAT_IP_N2_DA	341,03	48,87	306,29	50,80	312,43	56,52	335,81	57,79	0,662	0,084	0,866
LAT_IP_P3_DA	399,05	43,8	382,23	44,40	361,23	50,19	342,03	58,46	0,646	0,846	0,032*
AMP_IP_P1_DA	5,78	3,68	5,18	4,38	4,14	1,66	2,79	2,36	0,179	0,625	0,056
AMP_IP_N1_DA	-5,62	3,5	-4,03	3,57	-3,01	1,91	-2,34	2,65	0,816	0,672	0,042*
AMP_IP_P2_DA	3,23	2,81	3,64	3,83	2,30	2,16	2,40	3,20	0,601	0,624	0,217
AMP_IP_N2_DA	-4,83	3,89	-5,14	4,58	-4,85	3,12	-4,77	3,72	0,945	0,757	0,610
AMP_IP_P3_DA	5,14	3,96	5,89	3,34	3,63	4,24	1,52	4,46	0,952	0,407	0,035*

Nota: Análise de ANCOVA de mista de medidas repetidas para analisar o efeito do grupo, orelha (direita OD vs esquerda OE) e interação (grupo vs orelha) controlando o efeito das covariáveis idade e sexo

† p≤0,05 efeito significativo da orelha independente do grupo.

\*p≤0,05 efeito significativo do grupo independente da orelha

‡ p≤0,05 efeito significativo de interação entre grupo e orelha

Foi observada que a latência de P3 teve efeito significativo do grupo, independente da orelha testada para o estímulo /da/, na condição ipsi lateral. O mesmo foi observado pela amplitude de N1 e P3.

**Tabela 12.** Análise de co-variância de respostas contra-laterais do estímulo /ba/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas

	Grupo 1				Grupo 2				OR p-valor	Anova Interação p-valor	Grupo p- valor
	OD		OE		OD		OE				
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP			
LAT_CON_P1_BA	133,66	39,57	125,70	42,91	122,84	42,24	121,16	40,80	0,841	0,911	0,667
LAT_CON_N1_BA	199,59	56,71	181,28	51,39	196,11	49,42	184,74	45,52	0,110	0,890	0,835
LAT_CON_P2_BA	262,05	53,94	263,20	54,15	279,50	65,47	262,05	71,95	0,210	0,211	0,509
LAT_CON_N2_BA	329,65	48,15	345,36	76,02	344,00	38,74	321,39	68,57	0,829	0,334	0,600
LAT_CON_P3_BA	390,96	56,8	405,67	56,92	400,48	62,27	356,90	58,30	0,374	0,114	0,554
AMP_CON_P1_BA	4,30	3,57	4,58	5,29	3,69	3,08	3,81	3,52	0,196	0,625	0,413
AMP_CON_N1_BA	-4,46	3,67	-4,22	3,12	-4,78	3,47	-2,17	4,74	0,328	0,387	0,391
AMP_CON_P2_BA	5,09	4,52	5,19	4,85	3,03	3,59	1,44	4,01	0,460	0,673	0,025*
AMP_CON_N2_BA	-4,64	4,12	-6,45	6,10	-2,32	0,96	-4,50	4,15	0,663	0,602	0,012*
AMP_CON_P3_BA	3,62	4,44	4,13	1,86	2,36	1,38	2,02	2,40	0,595	0,921	0,105

Nota: Análise de ANCOVA de mista de medidas repetidas para analisar o efeito do grupo, orelha (direita OD vs esquerda OE) e interação (grupo vs orelha) controlando o efeito das covariáveis idade e sexo

†  $p \leq 0,05$  efeito significativo da orelha independente do grupo.

\*  $p \leq 0,05$  efeito significativo do grupo independente da orelha

‡  $p \leq 0,05$  efeito significativo de interação entre grupo e orelha

Pode-se observar nesta tabela que a amplitude contra-lateral de /ba/ obteve um efeito significativo de grupo independente das orelhas para P2 e N2 ( $p = 0,02$  e  $0,01$ , respectivamente).

**Tabela 13. Análise de co-variância de respostas contra-laterais do estímulo /da/ (/ba/ e /da/) entre os grupos e as orelhas testadas**

	Grupo 1				Grupo 2				Anova		
	OD		OE		OD		OE		OR	Interação	Grupo
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
LAT_CON_P1_DA	112,84	39,68	139,96	35,10	112,54	23,87	112,62	40,09	0,527	0,056	0,315
LAT_CON_N1_DA	196,12	66,52	190,89	36,42	182,98	43,13	185,40	51,58	0,081	0,976	0,618
LAT_CON_P2_DA	264,83	61,31	254,79	53,01	259,62	55,61	247,32	55,76	0,058	0,486	0,899
LAT_CON_N2_DA	352,27	61,63	320,78	46,04	327,74	47,94	337,05	58,08	0,517	0,329	0,700
LAT_CON_P3_DA	403,04	18,96	388,15	47,01	373,55	49,82	351,68	59,73	0,422	0,232	0,053
AMP_CON_P1_DA	7,13	4,82	3,43	3,71	4,56	3,25	2,98	2,98	0,136	0,154	0,144
AMP_CON_N1_DA	-3,93	4,35	-2,60	2,49	-3,28	2,39	-2,08	2,64	0,576	0,774	0,571
AMP_CON_P2_DA	4,75	4,12	4,55	4,88	1,98	2,30	1,62	2,95	0,032†	0,752	0,031*
AMP_CON_N2_DA	-5,38	4,31	-4,35	5,46	-4,63	2,32	-4,52	3,76	0,095	0,911	0,572
AMP_CON_P3_DA	2,39	4,31	4,24	2,55	2,85	4,20	2,71	3,11	0,086	0,523	0,178

Nota: Análise de ANCOVA de mista de medidas repetidas para analisar o efeito do grupo, orelha (direita OD vs esquerda OE) e interação (grupo vs orelha) controlando o efeito das covariáveis idade e sexo

† p≤0,05 efeito significativo da orelha independente do grupo.

\*p≤0,05 efeito significativo do grupo independente da orelha

‡ p≤0,05 efeito significativo de interação entre grupo e orelha

Observa-se que para o estímulo /da/, foi encontrada amplitude contra-lateral com efeito significativo de orelha ( $p = 0,03$ ), para o potencial P2, sendo que as médias da orelha direita foram maiores que as médias da orelha esquerda independente de grupo.

Ainda com relação à este potencial, foi observado também efeito significativo de grupo, independente de orelha ( $p = 0,03$ ).

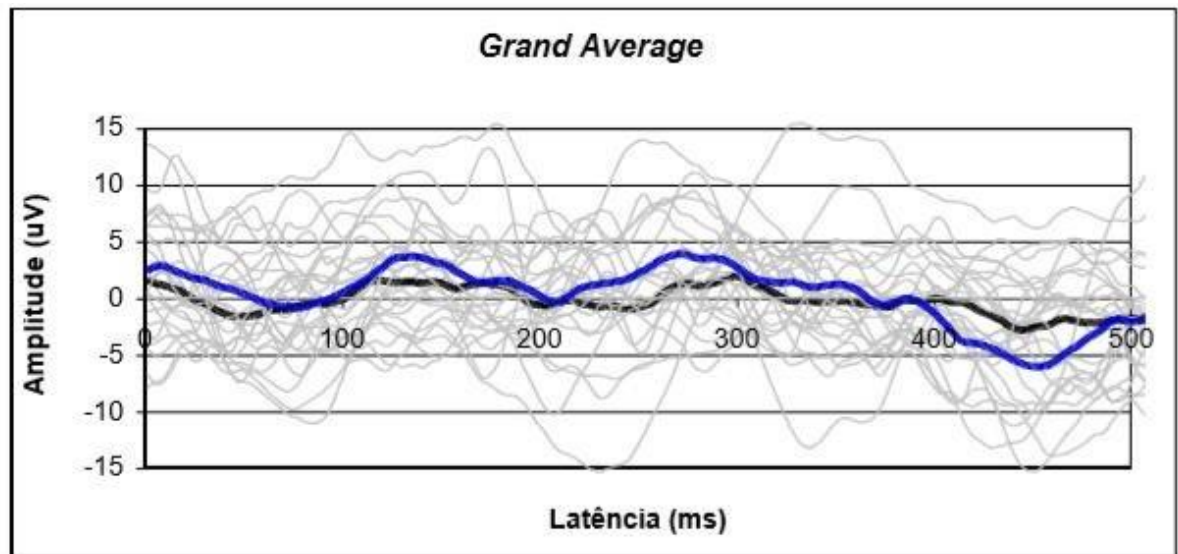


Figura 4. Grand avarege da resposta do G1 (preto) e G2 (azul), contra-lateral à orelha direita, para o estímulo /da/.

Podemos observar na figura acima características de morfologia diferentes entre os grupos G1 e G2. Em ambas figuras o complexo de componentes neurais se mostra presente, no entanto, a imagem de G1 se mostra mais alargada e menos definida.

## 6. DISCUSSÃO

O PEAC demonstrou ser um instrumento útil para investigar a integridade e funcionamento do SNAC (HALL, 2000; MELO et al., 2016), principalmente na faixa etária estudada, visto a imaturidade e dificuldade em obter respostas auditivas comportamentais nesta população.

O estímulo de fala /ba/ e /da/ apresentado foi importante para identificar os componentes das ondas, visto que frente às habilidades de detecção e discriminação, mesmo que involuntária, o SNAC destas crianças já demonstrou capacidade de apresentar respostas auditivas (TRAINOR, L. et al., 2003).

Alterações nas funções centrais são esperadas para o grupo dos indivíduos com microcefalia, fator este que compromete significativamente o desenvolvimento neuropsicomotor além da visão e da audição.

Partindo deste pressuposto, este estudo defendeu a hipótese inicial de que haveria presença de alterações na decodificação e codificação dos sons de fala pelas crianças com microcefalia. Esperava-se encontrar limitações na capacidade de detecção, memória, discriminação, integração e atenção do cérebro ao som na resposta do grupo pesquisado.

Observamos a partir dos resultados da pesquisa que houve presença dos componentes P1-N1-P2-N2-P3 nos PEAC realizados de ambos os grupos, compatível com compatível com capacidade de decodificação dos estímulos sonoros num nível cortical em ambos os grupos estudados, para ambas as sílabas, ipsi e contra-lateralmente à direita e esquerda. Neste estudo, nenhuma criança deixou de apresentar o complexo relacionados às habilidades auditivas de detecção e discriminação (P1-N1-P2) (SHARMA et. al., 1997).

Entretanto, os achados principalmente com relação à diferença de padrão da morfologia não descartam presença de alteração no padrão desta decodificação no grupo com microcefalia. Estudos demonstram grande desorganização neurológica, alteração na neuromaturação da população com microcefalia. As calcificações subcorticais podem ser as principais alterações neurais capazes de possivelmente justificar tal achado (CHAN; TANG et. Al., 2016).

Outros estudos podem concordar com os achados deste, principalmente no tocante à morfologia dos achados, sendo que eles referem comprometimento do

padrão de migração neuronal, dilatação ventricular e atrofia cortical (ARAGÃO et al, 2016).

Para os resultados de comparação entre os dois grupos estudados, observou-se que em termos de latências não houve resultados estatisticamente significantes para ambos os estímulos na maioria dos componentes. Fator que pode ser justificado também por conta da idade e exposição aos estímulos verbais, de acordo com os achados na literatura (PONTON et. al., 2000).

Durante os primeiros nove meses de vida, observa-se uma maturação ágil das estruturas do tronco encefálico e dos potenciais que ocorrem no período de 20 a 25 milissegundos, e dos componentes iniciais do potenciais corticais. A mielinização progressiva do córtex auditivo e dos PEAC ocorrem entre 25 e 100 ms, começando ao nascimento permanecendo até a infância (MOORE; LINTHICUM, 2007).

Estudos observaram diminuição da amplitude da onda N2 de PEAC de bebês com atrasos maturacionais (FELLMAN et al., 2006). De acordo com Hall (2016), a amplitude das ondas N1 e P2 está ligada à atenção ao estímulo auditivo. Então, o fato das amplitudes de P1, P2 e N2 captadas ipsi-lateralmente à direita a partir do estímulo /da/, mostrarem diferença significativa entre os grupos, pode nos levar a acreditar, que dentro da população com microcefalia estudada, pode alteração na atividade elétrica atencionais relativas ao envio das informações auditivas para o sistema nervoso central (CHOUDHURY; BENASICH, 2011).

Já com relação ao componente P3, destaca-se significância no aumento de amplitude nas respostas corticais das crianças com microcefalia para o estímulo /ba/ captado de maneira ipsi-lateral à esquerda, fator este ligado ao reconhecimento auditivo e as características fisiológicas relacionadas ao cruzamento das informações da via auditiva central em direção à área responsável pela codificação da linguagem (SHARMA et al., 1997).

Neste estudo, foi observado ainda efeito significativo de interação entre os grupos e orelhas para latência de P3 captada ipsi-lateralmente quando apresentado o estímulo /ba/, fator este, que se correlaciona ao processo de reconhecimento involuntário e automático dos estímulos verbais que mostra diferença entre os valores das orelhas direita e esquerda das crianças com e sem zica (HE; HOTSON; TRAINOR, 2009).



Devemos destacar, além disso, que os resultados nas tabelas apresentadas não possuem a capacidade de demonstrar a real diferença morfológica entre os grupos uma vez que eles descrevem os valores de latência e amplitude absolutos relativos às marcações dos componentes neurais, limitando a demonstração do padrão de atividade elétrica dos grupos estudados.

Podemos observar nas figura do grand average características como latência, amplitude e morfologia presentes e bem definidas de acordo com o desenvolvimento típico da população em questão, fato que diferenciou da população estudada.

Por se tratar de um estudo transversal, este estudo deu margem a alguns questionamentos, que poderiam ser levantados e respondidos, por exemplo, com a ampliação deste estudo e realização de um estudo longitudinal, principalmente no tocante à população com microcefalia. O desenvolvimento de um processo patológico de desenvolvimento maturacional do sistema auditivo central nesta população pode produzir prejuízo do desenvolvimento das habilidades auditivas e alterar o padrão das respostas do PEAC? Haverá uma estagnação de atividades elétricas corticais auditivas ao longo do desenvolvimento da criança? Seria a linguagem verbal a maneira mais adequada de realizar a estimulação da comunicação das crianças com microcefalia por zica virus?

Observando a quantidade de questionamentos à partir dos resultados, podemos afirmar que é necessário um investimento maior em pesquisas que avaliem o SNAC infantil com diferentes tipos de condições neurais, auditivas e físicas.

## **7. CONCLUSÃO**

O complexo de componentes P1-N1-P2-N2-P3 esteve presente em ambos os grupos, com e sem zica vírus, o que é compatível com capacidade de decodificação dos estímulos sonoros num nível cortical. Porém, não é possível afirmar que ambos os grupos possuem o mesmo padrão de decodificação sonora e associação auditivo-linguística.

## 8. REFERÊNCIAS

ABRAMOV, D. M., et al. "Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection." *Neurology*, v.10, p.1212, 2018.

AGUNG, K. et al. The use of cortical auditory evoked potentials to evaluate neural encoding of speech sounds in adults. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 17, n. 8, p. 559-572, 2006.

ARAGÃO, M. F. V.; VAN DER LINDEM, V.; BRAINER-LIMA, A.M.; COELI, R.R.; ROCHA, M.A.; SILVA, P.S. 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. 35, n. 3, p.1901, 2016.

ÁVILA, J. O.; QUAGLIATO, E. M. A. B.; COSTALLAT, L. T. L. "Spectrum bias" e o registro de potenciais evocados de longa latência em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)". **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 59, n. 3, p. 7, 2001.

BARAN, J. A.; MUSIEK, F. E. Behavioral assessment of the central auditory nervous system. In: RINTELMANN, W. F. (Org.). **Hearing Assessment**. Boston: Allyn & Bacon, 1991.

CARDOSO, A. Reflexões sobre o desenvolvimento auditivo. *Verba Volant*, 2013. v. 4, n. 1, p. 104–116. Disponível em: <<http://letras.ufpel.edu.br/verbavolant>>.

ČEPONIENĖ, R. et al. Speech–sound-selective auditory impairment in children with autism: they can perceive but do not attend. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 9, p. 5567-5572, 2003.

COSTELLO, A.; DUA, T.; DURAN, P.; et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bull World Health Organ**. v. 94, p. 406, 2016.

CHAN S, TANG, H. et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell stem cell**, v. 18, n. 5, p. 587-590, 2016.

CHOUDHURY, N.; BENASICH, A. 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.

CUNNINGHAM, M. O.; JONES, Roland SG. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. **Neuropharmacology**, v. 39, n. 11, p. 2139-2146, 2000.

DIDONÉ D. D., GARCIA M. V., SILVEIRA A. F. Long latency auditory evoked potential in term and premature infants. *Int Arch Otorhinolaryngol.* v. 18, n. 1, p. 16-20, 2014. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358658>

DOWNS, M.P.; YOSHINAGA-ITANO, C. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. **Pediatr Clin North Am.** v. 46, n. 1, p. 79-87, 1999.

EGGERMONT, J. J.; SALAMY, A. Maturation time course for the ABR in preterm and full term infants. **Hearing Research**, v. 33, n. 1, p. 35-47, 1988.

FERRARI, E.; TOYODA, M.; FALEIROS, L. Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. **Psic.: Teor. e Pesq.**, v. 17, n. 2, p. 187-194, 2001.

FELLMAN V.; HUOTILAINEN M. Cortical auditory event-related potentials in newborn infants. *Semin. Fetal Neonatal Med.* V. 11, n.6, p.452-458, 2006.

FRANÇA, G. V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-897, 2016.

GRAVEN, S.N., BROWNE, J.V. Auditory development in the fetus and infant. **Newborn and Infant nursing Reviews**, v. 8, n. 4, p. 187-193, 2008.

STOVER, Lisa et al. Toward optimizing the clinical utility of distortion product otoacoustic emission measurements. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 100, n. 2, p. 956-967, 1996.

HALL, J. **New Handbook of auditory evoked responses**. Boston: Allyn, e Bacon, 2006.

HALL III, J.W. Development of ear and hearing. **J. Perinatol.**, v. 20, n. 8, p.1220, 2000.

HOSFORD-DUNN H.; MENDELSON T.; SALAMY A. Binaural interactions in the short-latency evoked potentials of neonates. *Audiology*.: **Official Organ of the International Society of Audiology**, v. 20, n.5, p.394-408, 1981.

HE, C.; HOTSON, L.; TRAINOR, L. J. Maturation of cortical mismatch responses to occasional pitch change in early infancy: Effects of presentation rate and magnitude of change. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 1, p. 218–229, 2009.

ISAAC, M.L, OLIVEIRA, J.A.A. Desenvolvimento das vias auditivas e neuroplasticidade. In: **Tratado de implante coclear e próteses auditivas implantáveis**. Rio de Janeiro: Thieme Publicações Ltda, p.34-40, 2014.

JACOBSON, Gary P. et al. The effects of stimulus frequency and recording site on the amplitude and latency of multichannel cortical auditory evoked potential (CAEP) component N1. **Ear and Hearing**, v. 13, n. 5, p. 300-306, 1992.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*, v. 92, n. 4, p. 311-24, 1970.

KURTZBERG, D. et al. Developmental studies and clinical application of mismatch negativity: problems and prospects. **Ear and Hearing**, v. 16, n. 1, p. 105-117, 1995.

KUSHNERENKO, E. Maturation of the cortical auditory event-related brain potentials in infancy. **Department of Psyc**. University of Helsinki. 2003.

LAMMERS, Marc JW et al. Altered cortical activity in prelingually deafened cochlear implant users following long periods of auditory deprivation. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 16, n. 1, p. 159-170, 2015.

LEAL, M. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zica virus. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 30, n. 16, p. 30127-6, 2016.

LEVINE, D. et al. How does imaging of congenital Zica compare with imaging of other TORCH infections?. **Radiology**, v. 285, n. 3, p. 744-761, 2017.

MANZAN Q. A., GLAUCIA A., et al. "Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal." **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 1 n. 74, 2008.

MARTIN, B. A.; TREMBLAY, Kelly L.; KORCZAK, Peggy. Speech evoked potentials: from the laboratory to the clinic. **Ear and hearing**, v. 29, n. 3, p. 285-313, 2008.

MECKLINGER, A.; OPITZ, B.; FRIEDERICI, A. D. Semantic aspects of novelty detection in humans. **Neuroscience Letters**, v. 235, n.1, p. 65-68, 1997.

MEHRJARDI, M. Z. et al. Neuroimaging findings of congenital Zica virus infection: a pictorial essay. **Japanese journal of radiology**, v. 35, n. 3, p. 89-94, 2017.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Confirmação do Zica vírus no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 [citado 2016 jul 07].

Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-Zica-virus-no-brasil>

Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zica até a Semana Epidemiológica 27, 2016. **Bol Epidemiol**, v. 47, n.31, p.1-10, 2016.

Ministério da Saúde (BR). Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zica e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 12, 2017. **Bol Epidemiol**, v.48, n.12, p.1-9, 2017.

Ministério da Saúde (BR). Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zica até a Semana Epidemiológica 44 de 2018. *Bol Epidemiol*, v.49, n.51, p.3, 2018.

MCPHERSON, D. L. Late potentials of the auditory system. San Diego: **Singular Publishing Group**, p.147, 1996.

MECKLINGER, A.; OPITZ, B.; FRIEDERICI, A. D. Semantic aspects of novelty detection in humans. *Neuroscience letters*, v. 235, n. 1-2, p. 65-68, 1997.

MOORE, J.K.; LINTHICUM J.R., Fred, H. The human auditory system: a timeline of development. *International journal of audiology*, v. 46, n. 9, p. 460-478, 2007.

NORBERT, A. A. D. F. et al. A Importância Da Estimulação Precoce Na Microcefalia. *Salão do Conhecimento*, v. 2, n. 2, 2016.

NORONHA, L.; ZANLUCA, C.; AZEVEDO, M.L.V.; LUZ, K.G.; SANTOS, C.N.D. Zica virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 111, n. 5, p.287-293, 2016.

OLIVEIRA, D. B. L. et al. Prolonged shedding of Zica virus associated with congenital infection. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 12, p. 1202-1204, 2016.

PANG, E. W.; TAYLOR, M. J. Tracking the development of the N1 from age 3 to adulthood: an examination of speech and non-speech stimuli. *Clinical Neurophysiology*, v. 111, n. 3, p. 388-397, 2000.

OLIVEIRA, L. S. *Componente de interação binaural do potencial evocado auditivo cortical em crianças com histórico de otite de repetição*. 2018. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) – Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Marília.

PICTON, T. W.; HILLYARD, A. S. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 36, n.2, p. 191-199, 1974.

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

ReneZica. Confirmação do Zica vírus no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 [citado 2017 jul 11]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/index.php/reneZica>

SHARMA, A.; NASH, A.; DORMAN, M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. **Journal of communication disorders**, v. 42, n. 4, p. 272-279, 2009.

SHARMA, A. et al. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials**, v. 104, n. 6, p. 540–545, 1997.

SCHOCHAT, E. et al. Central auditory evaluation in multiple sclerosis: case report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3, p. 872-876, 2006.

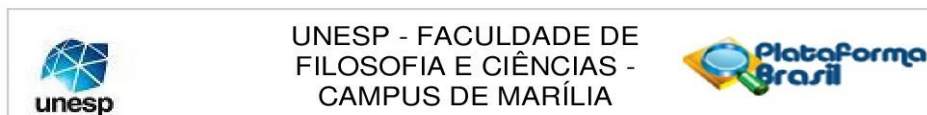
SCHULER-FACCINI, L. et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus Zica e a microcefalia—Brasil, 2015. **MMWR January**, v. 65, n. 3, p. 1-4, 2016.

VOUGA, M.; BAUD, D. Imaging of congenital Zica virus infection: the route to identification of prognostic factors. **Pre nat Diagn**, v. 36, p. 799–811, 2016.

WALTER, L. T. et al. Evaluation of Possible Consequences of Zica Virus Infection in the Developing Nervous System. **Molecular Neurobiology**, p. 1-10, 2017.

## ANEXOS

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FFC/UNESP, Marília.



UNESP - FACULDADE DE  
FILOSOFIA E CIÊNCIAS -  
CAMPUS DE MARÍLIA

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA POR ZIKA VIRUS

**Pesquisador:** Rafaela Cristina da Silva Bicas

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 68684117.8.1001.5406

**Instituição Proponente:** Centro de Estudos da Educação e Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.160.190

#### Apresentação do Projeto:

O Zika vírus, um arbovírus do gênero flavivírus, tornou-se uma epidemia no Brasil a partir do início de 2015, tendo os primeiros casos de microcefalia com suspeita de causa pelo Zika Vírus confirmados nos estados do Rio Grande do Norte e Pernambuco. Desde então, pesquisas evidenciam a necessidade de maiores investigações para melhor compreender a fisiologia, sintomas e prognósticos para atender a demanda de crianças com microcefalia por este vírus. Desta forma, a fim de estudar e minimizar os impactos que uma possível alteração cortical auditiva possa acarretar no desenvolvimento comunicativo destas crianças, este estudo tem como objetivo principal descrever os valores do potencial cortical auditivo de crianças que nasceram com microcefalia decorrente da infecção materna pelo Zika vírus. Trata-se de um estudo descritivo transversal e epidemiológico multicêntrico, o qual será desenvolvido no Setor de Audiologia do Centro de Estudos da Educação e da Saúde (CEES), da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Marília, São Paulo, e Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, no seu Laboratório de Audiologia do Centro Especializado em Reabilitação (CER III). Participarão do estudo 20 crianças, de ambos os gêneros, com idade de 0 a 2 anos, diagnosticados com microcefalia causada pelo zika virus. Os indivíduos serão distribuídos em grupos e subgrupos de acordo com os dados epidemiológicos. Serão

**Endereço:** Av. Hygino Muzzi Filho, 737

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** SP

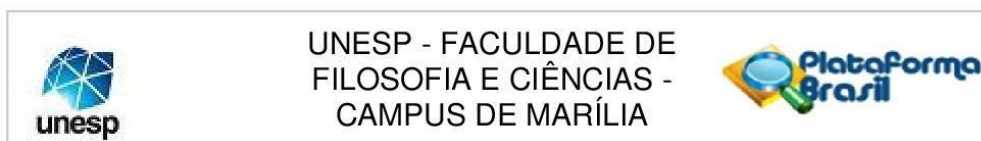
**Município:** MARILIA

**Telefone:** (14)3402-1346

**CEP:** 17.525-900

**E-mail:** cep@marilia.unesp.br





Continuação do Parecer: 2.160.190

realizados procedimentos pré-coleta, a fim de verificar os critérios de inclusão e exclusão da amostra, incluindo a anamnese, imitanciometria, emissões otoacústicas evocadas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico. E no procedimento de coleta será realizado o exame de potencial evocado auditivo cortical.

**Objetivo da Pesquisa:**

Tem como objetivo principal descrever os valores do potencial cortical auditivo de crianças que nasceram com microcefalia decorrente da infecção materna pelo Zika vírus.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não apresenta riscos. Como benefício seria a descoberta de uma possível alteração cortical auditiva a fim de minimizar os impactos que esta possa acarretar na qualidade de vida, desenvolvimento auditivo e comunicativo destas crianças e bebês.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa encontra-se dentro dos critérios éticos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados e analisados os termos solicitados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

**Recomendações:**

Não há.

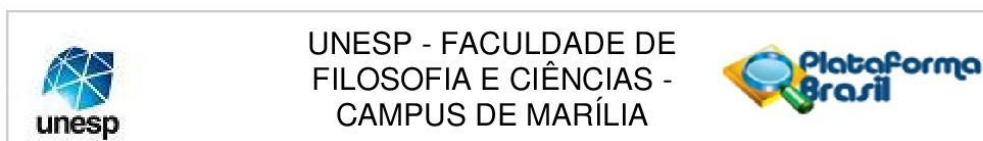
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o projeto "Potencial Cortical Auditivo de Crianças com Microcefalia por ZIKA VIRUS", CAAE:68684117.8.1001.5406 será realizado dentro das normas de ética em pesquisa com seres humanos. Sugiro aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP da FFC da UNESP de MARÍLIA, em reunião ordinária de 21/06/2017, após acatar o parecer do membro relator previamente aprovado para o presente estudo e atendendo a todos os dispositivos das resoluções 466/2012, 510/2016 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como também todos os anexos incluídos na pesquisa, resolve APROVAR o projeto de pesquisa POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA POR ZIKA VIRUS

**Endereço:** Av. Hygino Muzzi Filho, 737  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 17.525-900  
**UF:** SP **Município:** MARILIA  
**Telefone:** (14)3402-1346 **E-mail:** cep@marilia.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.160.190

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_909154.pdf	22/05/2017 16:29:19		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_cees.pdf	22/05/2017 16:28:55	Rafaela Cristina da Silva Bicas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Rafaela.doc	05/05/2017 17:49:39	Rafaela Cristina da Silva Bicas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_Rafaela_comite.docx	05/05/2017 17:49:14	Rafaela Cristina da Silva Bicas	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoassinada.pdf	05/05/2017 17:41:00	Rafaela Cristina da Silva Bicas	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	05/05/2017 16:14:35	Rafaela Cristina da Silva Bicas	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MARILIA, 06 de Julho de 2017

---

**Assinado por:**  
**CRISTIANE RODRIGUES PEDRONI**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Hygino Muzzi Filho, 737  
**Bairro:** Campus Universitário  
**UF:** SP **Município:** MARILIA  
**Telefone:** (14)3402-1346

**CEP:** 17.525-900

**E-mail:** cep@marilia.unesp.br

## ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando uma pesquisa no Laboratório de Avaliação Objetiva da Audição da Unesp - Marília, intitulada "POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA POR ZICA VIRUS" e gostaríamos que o seu filho(a) participasse da mesma. O objetivo desta pesquisa é investigar as respostas auditivas do cérebro, por meio de eletrodos de superfície colocados com esparadrapo na superfície das orelhas e da cabeça. Para o estudo serão analisadas as respostas obtidas com a estimulação do som nas duas orelhas. Este estudo auxiliará na compreensão do processo de maturação das vias auditivas, e como o som chega até elas, em crianças de 0 a 4 anos com audição normal, sem deficiências e com microcefalia por Zica vírus.

Participar desta pesquisa é uma opção e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica assegurado que não haverá perda de qualquer benefício, e no caso de ser observada qualquer tipo de alteração será realizado encaminhamento para uma avaliação específica nesta universidade.

Caso aceite participar deste projeto de pesquisa gostaríamos que soubessem que:

A) OS EXAMES PODERÃO SER REALIZADOS EM UMA OU DUAS SESSÕES DE ATENDIMENTO PARA A REALIZAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO, QUE É A ATIVIDADE DO CÉREBRO APÓS OUVIR UM SOM.

B) OS DADOS DO ESTUDO SERÃO USADOS APENAS PARA FINS CIENTÍFICOS, COMO REVISTA, CONGRESSOS, SEM O USO DE IMAGEM. A IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO SERÁ PRESERVADA.

C) SERÁ GARANTIDA A AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DAS CRIANÇAS TRIADAS OU AVALIADAS QUE APRESENTAREM ALTERAÇÕES.

Eu, \_\_\_\_\_ portador do RG \_\_\_\_\_ responsável pelo (a) participante (comunidade) autorizo a participar da pesquisa intitulada "POTENCIAL CORTICAL AUDITIVO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZICA VIRUS" a ser realizado no Laboratório de Avaliação Objetiva da Audição da Unesp-Marília. Declaro ter recebido as devidas explicações sobre a referida pesquisa e concordo que minha desistência poderá ocorrer em qualquer momento sem que ocorra quaisquer prejuízos físicos, mentais ou no acompanhamento deste serviço. Declaro ainda estar ciente de que a participação é voluntária.

Nome \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_ responsável \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_ participante (comunidade): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Certos de poder contar com sua autorização, colocamo-nos à disposição para esclarecimentos, através do telefone (14) 34021320 ramal: 1682 ou 1767 falar com Profª Drª. Ana Claudia Figueiredo Frizzo e/ou Rafaela Cristina da Silva Bicas (mestranda em Fonoaudiologia/ Distúrbios da Comunicação).

Orientadora responsável pela pesquisa: Profª Drª. Ana Claudia Figueiredo Frizzo, Fonoaudióloga - CRFa. 9861/SP, Docente do Departamento de Fonoaudiologia e Coordenadora do Laboratório de Avaliação Objetiva da Audição da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP de Marília. Pesquisadora responsável: Rafaela Cristina da Silva Bicas, Fonoaudióloga - CRFa.219497/SP, pós graduanda do curso de: Mestrado em Distúrbios da Comunicação.

Assinatura do participante/responsável \_\_\_\_\_