

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Bruno Cezar Lage Cota

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS COGNITIVOS DECORRENTES DA
PRÁTICA MUSICAL SISTEMÁTICA EM PESSOAS COM
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Belo Horizonte

2023

Bruno Cezar Lage Cota

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS COGNITIVOS DECORRENTES DA
PRÁTICA MUSICAL SISTEMÁTICA EM PESSOAS COM
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Professor Dr. Nilton Alves
de Rezende

Coorientadora: Professora Dra. Luciana
Macedo de Resende

Belo Horizonte

2023

C843i Cota, Bruno Cezar Lage.
Investigação dos efeitos cognitivos decorrentes da prática musical sistemática de pessoas com Neurofibromatose Tipo 1 [recursos eletrônicos]. / Bruno Cezar Lage
Cota. - - Belo Horizonte: 2023.
145f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Nilton Alves de Rezende.
Coorientador (a): Luciana Macedo de Resende.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neurofibromina 1. 2. Cognição. 3. Agnosia, 4. Música, 5. Percepção Auditiva. 6. Potenciais Evocados. 7. Testes Neuropsicológicos. 8. Plasticidade Neuronal. 9. Dissertação Acadêmica. I. Rezende, Nilton Alves de. II. Resende, Luciana Macedo de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WV 268

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE TESE

Às 14:00 horas do dia dezoito de dezembro de dois mil e três, plataforma de videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **BRUNO CEZAR LAGE COTA**, número de registro 2018713528, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube ao professor Nilton Alves de Rezende, Orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Nilton Alves de Rezende - Orientador (UFMG), Luciana Macedo de Resende - Coorientadora (UFMG), Sheila Andreoli Balen (UFRN), Lia Rejane Mendes Barcellos (CBM-CEU), Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta (UFOP) e Juliana Ferreira de Souza (UFMG). Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: **INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS COGNITIVOS DECORRENTES DA PRÁTICA MUSICAL SISTEMÁTICA EM PESSOAS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Macedo de Resende, Membro**, em 20/12/2023, às 13:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Ferreira de Souza, Professora do Magistério Superior**, em 20/12/2023, às 14:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sheila Andreoli Balen, Usuária Externa**, em 21/12/2023, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta, Usuário Externo**, em 22/12/2023, às 07:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nilton Alves de Rezende, Membro de comissão**, em 31/12/2023, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lia Rejane Mendes Barcellos, Usuária Externa**, em 29/01/2024, às 10:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2907162** e o código CRC **6300DA72**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR

Professor Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professora Isabela Almeida Pordeus

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETORA

Professora Alamanda Kfoury Pereira

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Professora Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

COORDENADORA

Professora Luciana Costa Faria

SUBCOORDENADORA

Professora Gilda Aparecida Ferreira

COLEGIADO

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Adriana Maria Kakehasi

Professora Melissa Orlandin Premaor

Fábia Carolina Pereira Resende (representante discente)

Para as pessoas com neurofibromatoses (NFs), e seus familiares. Apesar da cura ainda parecer distante, que as nossas esperanças não se percam e que a nossa motivação se mantenha firme para alcançarmos novos passos, que promovam melhor qualidade de vida e bem-estar para as pessoas com NFs.

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, Neide Maria Lage Cota e José Geraldo Cota, por terem se dedicado tanto para que eu pudesse ter o privilégio, que não tiveram, de poder me dedicar aos estudos;

À Joiceana Duarte Guerra, minha esposa, pela sorte de tê-la encontrado em meu caminho, tendo a honra de poder amá-la e de receber o seu amor, paciência e companhia, desde a nossa adolescência;

Aos meus filhos, Lucas Guerra Cota e Davi Guerra Cota, que à minha vida trouxeram um novo significado de amor, tornando os meus dias mais felizes;

Aos pacientes que foram voluntários deste trabalho e a seus familiares, que renunciaram as suas atividades e compromissos pessoais para participarem das atividades desta pesquisa, contribuindo para a construção de um bem maior e coletivo, para as demais pessoas com neurofibromatoses;

À diretoria, membros e associados da Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatoses (AMANF), que financiou a maior parte dos custos envolvidos nesta pesquisa, incluindo as bolsas de iniciação científica e a compra de instrumentos musicais;

Ao meu orientador, o prof. dr. Nilton Alves de Rezende, e à minha co-orientadora, professora dra. Luciana Macedo de Resende, que além das suas orientações assertivas e pertinentes, proveram as condições necessárias para o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa, sempre com um clima respeitoso e mentalmente saudável;

Ao professor dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues (LOR), o nosso grande “mentor”, pelo seu apoio e participação direta em todos os aspectos desta pesquisa (técnicos, teóricos, práticos, emocionais e motivacionais);

Ao prof. Dr Vincenti Riccardi, que foi um grande incentivador e colaborador para as nossas pesquisas envolvendo a música na NF1;

Às alunas e aos alunos de iniciação científica, que tanto contribuíram em todas as fases desta pesquisa, tanto na realização dos testes, no levantamento de novas perguntas de pesquisa, na tutoria das aulas de música, na construção da metodologia das práticas musicais e na elaboração dos trabalhos apresentados nos congressos;

Ao amigo Rogério Souza-Cruz, pelo seu incentivo e por viabilizar a minha participação e apresentação dos resultados da pesquisa em dois congressos internacionais;

Às professoras Ana Lana e Marília Nunes, e ao professor João Gabriel Marques da Fonseca que tiveram uma participação fundamental nas fases iniciais dessa pesquisa;

A todos os membros e colaboradores do Centro de Referência em Neurofibromatoses (CRNF), especialmente às dras. Pollyanna Batista, Danielle de Souza e prof. Dra. Juliana Souza, pelas suas importantes contribuições nos aspectos metodológicos da pesquisa;

Aos professores e professoras membros da banca de qualificação (dra. Sheila Andreoli Ballen; dr. Luiz Guilherme Darrigo Jr; Dr. João Gabriel Marques Fonseca; e Dra. Thamara Suzi dos Santos) e da banca de defesa do doutorado (Dra. Lia Rejane Mendes Barcelos; dr. Fausto Aloisio Pimenta; dra. Juliana Ferreira de Souza; a Dra. Sheila Andreoli Balen; e dra Ludimila Labanca) pelas excelentes discussões e questionamentos levantados, assim como pela compreensão dos contratemplos ocorridos;

E a todos os meus amigos, em especial àqueles que me incentivaram a seguir adiante, e que compreenderam que a minha ausência nos últimos tempos foi por um motivo nobre.

“Ciência

*Começo a ver no escuro
um novo tom
de escuro.*

*Começo a ver o visto
e me incluo*

no muro.

*Começo a distinguir
um sonilho, se tanto,
de ruga.*

*E a esmerilhar a graça
da vida, em sua
fuga.”*

(Carlos Drummond Andrade)

RESUMO

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética rara, com manifestações multissistêmicas, que resulta em déficits em funções executivas e do processamento auditivo, incluindo a percepção musical. Contudo, a associação entre esses déficits ainda não havia sido investigada, e nem os efeitos da prática musical como recurso terapêutico na doença.

Objetivos: Investigar a correlação entre diferentes déficits em função executiva e do processamento auditivo em pessoas com NF1, assim como o efeito da prática musical nessas funções cognitivas.

Métodos: O estudo teve desenho quase-experimental, com duas fases (Piloto e Principal). 25 pessoas com NF1, com idade entre 13 a 25 anos, foram convidadas para a realização de uma bateria de testes, antes e após seis meses de práticas musicais em conjunto. Os testes aplicados foram a *Montreal Battery of Evaluation of Amusia* (MBEA) - versão reduzida, para a avaliação do processamento musical; *Gaps in Noise* (GIN), *Pitch Pattern Sequence* (PPS), potenciais evocados auditivos P1-N1-P2 e *Mismatch Negativity* (MMN), para o processamento auditivo; e os testes Fluência Verbal Alternada – *Switch Verbal Fluency Test* (SVFT), Spam de Dígitos, Cubos de Corsi, *Five Digits Test* (FDT), Teste dos Cinco Pontos (T5P) e o *Attention Network Test* (ANT), para a avaliação das funções executivas.

Resultados: Vinte participantes concluíram todas as etapas do estudo, seis na fase Piloto, e 14 na Principal. Foram constatadas correlações significativas, independentes da intervenção musical, entre diferentes funções executivas e do processamento auditivo, como, por exemplo: entre a MBEA e o T5P ($p=0,013$ e $r=0,509$); entre a MBEA e a latência do MMN ($p=0,009$ e $r=-0,669$); e entre o GIN e a latência do MMN ($p=0,044$ e $r=-0,526$). A intervenção musical resultou em melhora em funções executivas, como aquelas mensuradas pelo FDT - parâmetros flexibilidade ($p=0,015$; $Eta^2=0,124$) e alternância ($p=0,03$ e $Eta^2=0,155$), e no teste SVFT ($p=0,011$; $Eta^2=0,158$), além de melhora do processamento auditivo, constatada pela elevação significativa do escore GIN ($p=0,017$; $Eta^2=0,042$) e do escore MBEA-memória musical ($p=0,049$, $Eta^2=0,486$), assim como pela redução da latência de ocorrência do MMN ($P=0,001$; $Eta^2=0,365$), dentre outros parâmetros.

Conclusão: Houve correlação significativa entre os diferentes déficits em funções executivas e perceptuais auditivas na NF1, para os quais a prática musical proposta no estudo teve efeito terapêutico.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1; cognição; amusia; música; processamento auditivo; potenciais evocados; testes cognitivos; Mismatch Negativity; neuroplasticidade.

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a rare multisystemic genetic disease, which results in deficits in executive functions and auditory processing, including musical perception. However, the association between these deficits had not yet been investigated, nor the effects of musical practice as a therapeutic resource in the disease. **Objectives:** We investigate the correlation between different deficits in executive function and auditory processing in people with NF1, as well as the effect of musical practice on these cognitive functions. **Methods:** The study had a quasi-experimental design, with two phases (Pilot and Main-Phase). 25 people with NF1, aged between 13 and 25 years, were invited to carry out a battery of tests, before and after six months of musical practice intervention. The tests applied were: the Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) - reduced version, to evaluate musical processing; Gaps in Noise (GIN), Pitch Pattern Sequence (PPS), auditory evoked potentials P1-N1-P2 and Mismatch Negativity (MMN), for auditory processing; and the Switch Verbal Fluency Test (SVFT), Digit Span, Corsi Cubes, Five Digits Test (FDT), Five Points Test (T5P) and the Attention Network Test (ANT), to evaluate the executive functions. **Results:** Twenty participants completed all stages of the study, six in the Pilot phase, and 14 in the Main phase. Significant correlations were found, independent of the musical intervention, between different executive functions and auditory processing, such as: between MBEA and T5P ($p=0.013$ and $r=0.509$); MBEA and MMN latency ($p=0.009$ $r= -0.669$); GIN and MMN latency ($p=0.044$ $r=-0.526$). Musical intervention improved some executive functions, such as those measured by the FDT - parameters flexibility ($p=0.015$; $\text{Eta}^2=0.124$) and alternation ($p=0.03$ $\text{Eta}^2 0.155$), and in the SVFT test ($p=0.011$; $\text{Eta}^2= 0.158$), in addition to improvement in auditory processing, verified by the significant increase in the GIN score ($p=0.017$; $\text{Eta}^2=0.042$) and the MBEA-musical memory score ($p=0.049$, $\text{Eta}^2 0.486$), as well as by the reduction of MMN latency ($P=0.001$; $\text{Eta}^2=0.365$), among other parameters. **Conclusion:** There was a significant correlation between the different deficits in executive and auditory perceptual functions in NF1, for which the musical practice proposed had a therapeutic effect.

Keywords: Neurofibromatosis type 1; cognition; amusia; music; auditory processing; evoked potentials; cognitive tests; Mismatch Negativity; neuroplasticity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Principais áreas cerebrais relacionadas ao processamento musical.....	28
Figura 2. Potenciais evocados auditivos de média e de longa latência.....	31
Figura 3. Registro gráfico do MMN.....	33
Figura 4. Prevalência da amusia na NF1.....	36
Figura 5. Déficits em percepção musical correlacionados a alterações no MMN na NF1.....	37
Figura 6. Genes relacionados com as neurofibromatoses.....	38
Figura 7. Evolução da nomenclatura das neurofibromatoses	39
Quadro 1. Algumas particularidades clínicas das neurofibromatoses.....	39
Figura 8. Via de sinalização RAS-MAPK.....	40
Quadro 2. Principais manifestações clínicas da NF1.....	41
Figura 9. Alterações neurocutâneas mais comuns da NF1	42
Figura 10. Classificação dos neurofibromas.....	42
Quadro 3. Critérios diagnósticos da NF1.....	43
Figura 11. Critérios diagnósticos da NF1.....	44
Figura 12. Exemplos de estímulos do teste GIN	51
Figura 13. Fonograma do MMN	55
Figura 14. Amplitude e latência do MMN	56
Figura 15. Teste ANT.	60
Figura 16. Notação rítmica da atividade com bambolês	62
Figura 17. Aulas de musicalização e de treinamento musical.....	63
Figura 18. Prática musical em conjunto e apresentação musical.....	64
Figura 19. Fluxograma da amostra	66
Figura 20. Diferenças de QI para os grupos correspondentes a cada fase.....	68
Figura 21. Variação da MBEA em análise combinada (QI<83 e amúsicos)	72
Figura 22. Variação da MBEA em análise combinada (QI<83 e não amúsicos)	73

Figura 23. PEAs pré e pós-intervenção	83
Figura 24. MMN pré e pós-exposição	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados descritivos para idade, sexo e Q.I.	67
Tabela 2. Efeito da intervenção no processamento musical.....	70
Tabela 3. Força e significância da intervenção à análise conforme o sexo, idade e QI, para a percepção musical	71
Tabela 4. Efeito da intervenção na percepção musical dos voluntários mais assíduos.....	71
Tabela 5. Efeito da intervenção nos subgrupos com e sem amusia.....	72
Tabela 6. Efeito da intervenção no teste GIN.....	74
Tabela 7. Efeito da intervenção nos escores do Pitch Pattern Sequence (PPS).....	74
Tabela 8. Efeito da intervenção no processamento auditivo temporal, conforme faixa etária, sexo e QI.	75
Tabela 9: Efeito da intervenção na APAT conforme assiduidade e diagnóstico de amusia....	76
Tabela 10: Efeito da intervenção no Teste de Cinco Dígitos (FDT).....	77
Tabela 11: Efeito da intervenção no Teste de Fluência Verbal Alternada (SVFT).....	78
Tabela 12: Efeito da intervenção no Teste Cubos de Corsi.....	80
Tabela 13: Efeito da intervenção no Teste Span de Dígitos.....	81
Tabela 14: Efeito da intervenção no Teste dos cinco pontos	81
Tabela 15: Efeito da intervenção no teste ANT	82
Tabela 16. Efeito da intervenção nas latências do potencial evocado P1.....	83
Tabela 17. Efeito da intervenção nas latências do potencial evocado N1.....	84
Tabela 18. Efeito da intervenção na amplitude entre os potenciais evocados P1N1	85
Tabela 19. Efeito da intervenção na latência do PEA P2 e na amplitude entre N1-P2.....	86
Tabela 20. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude)	87
Tabela 21. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) nos adolescentes	88
Tabela 22. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) conforme o sexo.....	90
Tabela 23. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) conforme o QI.....	90
Tabela 24. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) nos amúsicos.....	91

Tabela 25. Correlações entre os subtestes da MBEA.....	92
Tabela 26. Correlações entre as variáveis da MBEA e do PPS.....	93
Tabela 27. Correlações entre as variáveis do GIN.....	93
Tabela 28. Correlação entre o GIN e PEAs (P1 e N1)	96
Tabela 29. Correlações entre FDT e SVFT.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMANF** Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatoses
- ANT** *Attention Network Test*
- APAT** Avaliação comportamental do processamento auditivo temporal
- ATL** Audiometria Tonal Limiar
- CORSI-dir:** Teste Cubos de Corsi – Ordem Direta
- CORSI-inv:** Teste Cubos de Corsi – Ordem Inversa
- CRNF – HC/UFMG** Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- Db** Decibéis
- DEV** Curva correspondente aos estímulos desviantes do Mismatch negativity
- DL** Desordens de Linguagem
- DP** Desvio Padrão
- DTI** Diffusion Tensor Imaging (*Tractografia por tensão difusional*)
- FDT** *Five Digits Test* (Teste dos Cinco Dígitos)
- FDT-esc:** Teste dos Cinco Dígitos – escolha
- FDT-flex:** Teste dos Cinco Dígitos – flexibilidade
- FDT-inib:** Teste dos Cinco Dígitos – inibição
- FREQ** Curva referente aos estímulos frequentes do Mismatch Negativity
- GIN** *Gaps In Noise*
- Hz** Hertz
- IC** Intervalo de concordância
- IRF** Índice de Reconhecimento de Fala
- KHz** Quilohertz
- LA** Logaudiometria
- ms** – milissegundos
- MCL** Manchas café com leite
- MMN** Mismatch Negativity
- NFs** Neurofibromatoses
- NF1** Neurofibromatose tipo 1
- NF2** Neurofibromatose tipo 2
- NMDA** N-metil-D-aspartato
- OD** Orelha direita

OE Orelha esquerda

PEA(s) Potencial(ais) Evocado(s) Auditivo(s)

PEATE Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PEALL(s) Potencial(ais) evocado(s) auditivo(s) de longa latência

Pp Fase principal

PPS *Pitch Pattern Sequence*

Pt Fase Piloto

PtPp Fase Piloto + Fase Principal

SL Síndrome de Legius

SR-CRO 22 Schwannomatose relacionada a alterações no cromossomo 22

SR-LZTR1 Schwannomatose relacionada ao gene LZTR1

SR-NF2 Schwannomatose relacionada ao gene NF2

SR-Sem classificação Schwannomatose com diagnóstico clínico, sem análise genética

SR-SMARCB1 Schwannomatose relacionada ao gene SMARCB1

SSDP Sinal do Segundo Dedo do Pé

SUB Curva de Subtração do Mismatch Negativity

SVFT Switching verbal fluency test

T5P: Teste dos Cinco Pontos

TALE Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA Transtorno do Espectro Autista

TPA Transtorno do Processamento Auditivo

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

WASI *Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence*

uV - microvolt

% Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	24
2.1 Concepções sobre a música e a sua relação com a evolução das espécies.....	24
2.2 A música é realmente uma habilidade exclusivamente humana?.....	25
2.3 Música: alguns aspectos evolutivos na espécie humana.....	26
2.4 Neurobiologia do processamento musical.....	27
2.5 A música como um recurso terapêutico.....	29
2.6 Sobre a eletrofisiologia da audição e sua aplicabilidade clínica.....	30
2.7 Sobre o Mismatch Negativity (MMN)	32
2.8 As amusias	34
2.9 As neurofibromatoses (NFs)	37
2.10 Manifestações cognitivas na NF1.....	44
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo principal	47
3.2 Objetivo secundário	47
4. METODOLOGIA	47
4.1 Desenho do estudo	48
4.2 Amostra	48
4.3. Local do estudo e coleta de dados.....	48
4.4 Aspectos éticos	48
4.5 Instrumentos de avaliação.....	49
4.5.1 Meatoscopia	49
4.5.2 Avaliação audiológica básica	49
4.5.3 Avaliação comportamental do processamento auditivo temporal (APAT).....	50
4.5.4 Avaliação do processamento auditivo musical	51
4.5.5 Avaliação eletrofisiológica da audição: Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL)	53
4.5.5.1 Mismatch Negativity (MMN)	53
4.5.5.2 O complexo P1-N1-P2	56
4.5.6 Bateria de testes de avaliação neuropsicológica	56
4.5.6.1 Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence – WASI.....	56
4.5.6.2 Teste dos Cinco Dígitos (Five Digits Test – FDT)	57

4.5.6.3 Span de dígitos	58
4.5.6.4 Fluência Verbal Alternada - Switching verbal fluency test.....	58
4.5.6.5 Teste Cubos de Corsi	58
4.5.6.6 Teste dos Cinco Pontos	58
4.5.6.7 Attention Network Test.....	59
4.6 Intervenção: Práticas musicais sistemáticas	60
4.7 Análise estatística	64
5. RESULTADOS	66
5.1 Análise descritiva	66
5.2 Análise do efeito da intervenção musical nos testes comportamentais	68
5.2.1 Análise do efeito no processamento musical	68
5.2.2 Análise do efeito na avaliação comportamental processamento auditivo temporal...73	
5.2.3 Análise do efeito da intervenção nos testes de avaliação neuropsicológica.....76	
5.2.3.1 Teste dos Cinco Dígitos	76
5.2.3.2 Teste de Fluência Verbal Alternada	78
5.2.3.3 Teste Cubos de Corsi	79
5.2.3.4 Teste Span de Dígitos	80
5.2.3.5 Teste dos Cinco Pontos	80
5.2.3.6 Attention Network Test	81
5.2.4 Análise do efeito da intervenção na avaliação eletrofisiológica do processamento auditivo.....	82
5.2.4.1 Complexo P1-N1-P2	82
5.2.4.2 Mismatch Negativity – MMN	86
5.3 Correlações independentes da intervenção	92
5.3.1 Sexo	92
5.3.2 Idade	92
5.3.3 Correlação entre os domínios da percepção musical	92
5.3.4 Correlações entre a MBEA e as tarefas da APAT	93
5.3.5 Correlação entre a MBEA e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica	94
5.3.5.1 MBEA total	94
5.3.5.2 Tarefas 1 a 4	94
5.3.5.3 Tarefas de percepção melódica	94
5.3.5.4 Tarefas de percepção rítmica	95
5.3.5.5 Tarefa de memória musical	95

5.3.5.6 Tarefa de métrica musical	95
5.3.6 Correlações entre a MBEA e os PEAs	95
5.3.6.1 MBEA e Complexo P1-N1-P2	95
5.3.6.2 MBEA E MMN	95
5.3.7 Correlações entre os testes da APAT e os PEAs	96
5.3.7.1 APAT e complexo P1-N1-P2	96
5.3.7.2 GIN e MMN	97
5.3.7.3 PPS e MMN	97
5.3.8 Correlações entre a APAT e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica....	97
5.3.8.1 GIN	97
5.3.8.2 PPS	98
5.3.9 Correlações entre PEAs e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica.....	98
5.3.10 Correlações entre os testes da bateria de avaliação neuropsicológica	99
6. DISCUSSÃO	100
6.1 Considerações gerais.....	100
6.2 Efeitos do treinamento musical	100
6.3 Correlações entre as diferentes funções cognitivas estudadas	105
6.4 Limitações metodológicas e desafios encontrados para a realização desse estudo.....	107
6.5 Direções futuras	109
7. CONCLUSÃO	110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
ANEXOS	125
APÊNDICE	134

1. INTRODUÇÃO

Um dos marcos da história deste trabalho foi um edificante encontro. De um lado, um médico clínico e músico, aspirante a pesquisador sobre as correlações entre a música e a neurociência. Do outro, um experiente e cativante médico, pesquisador, professor e cartunista, especialista em um grupo de doenças com nomes difíceis, que eu só conhecia pelos livros. O primeiro, tinha o entusiasmo e a pressa para dar seu pontapé inicial, após um ano de tentativas sem sucesso. O segundo, era o “dono da bola”, ou melhor, da pergunta, até então. Na verdade, era o dono da pergunta, e quase o dono da resposta, pelo alto grau de suspeição, mas era preciso que alguém desbravasse o caminho árduo entre a pergunta e a resposta, através do método científico.

Ao certo, ele não era o único dono da pergunta. Um longo caminho, com muitos encontros, observações cuidadosas, desencontros, um violino de três cordas, uma carona para o Jô Soares, um médico amúsico, um paciente pianista... Enfim, foram muitos casos, casos, outras constatações científicas e pessoas que fizeram parte dessa história. Ou melhor, desta pergunta: haveria, nas pessoas com neurofibromatose tipo 1 (NF1) algum distúrbio que resultasse em dificuldades musicais?

Sendo assim, considerando uma narrativa histórica, na verdade o marco fundamental para a existência das inúmeras linhas que virão à frente, anterior ao primeiro que foi descrito acima, foi o encontro entre dois médicos e professores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pais de pessoas com neurofibromatose, os profs, drs. Nilton Alves de Rezende e Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues (a quem eu me referi nos parágrafos anteriores). Após se conhecerem na Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatoses (AMANF), eles fundaram, em 2005, com o apoio da AMANF, o Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CRNF-HC/UFMG), aonde a pesquisa referente ao presente trabalho foi desenvolvida.

O CRNF-HC/UFMG se destina ao atendimento clínico e ao desenvolvimento de pesquisas científicas em prol das pessoas com neurofibromatoses (NFs), termo genérico usado para descrever um grupo de doenças genéticas autossômicas raras, que incidem em cerca de 1 a cada 2000 nascidos vivos. Fazem parte desse grupo a Neurofibromatose tipo 1 (NF1); a síndrome de Legius, (SL) e a Schwannomatose relacionada ao gene NF2 (SR-NF2), antes denominada Neurofibromatose do tipo 2 (NF2). Soma-se a essas três o subgrupo de doenças que antes eram denominadas genericamente como “Schwannomatoses”, que inclui a Schwannomatose relacionada ao gene SMARCB1 (SR-SMARCB1); a Schwannomatose relacionada ao gene

LZTR1 (SR-LZTR1); a Schwannomatose com diagnóstico clínico, mas sem análise genética (SR-Sem classificação); e a Schwannomatose relacionada a alterações no cromossomo 22 (SR-CRO 22) (LEGIUS et al., 2021; PLOTKIN et al., 2022).

Embora as NFs tenham algumas semelhanças entre si, especialmente quanto à predisposição a formação de tumores e às manchas café-com-leite, as neurofibromatoses são doenças muito distintas quanto às suas bases genéticas, à fisiopatologia, à epidemiologia e às diferentes manifestações clínicas (LEGIUS et al., 2021; PLOTKIN et al., 2022).

Dentre as NFs, a NF1 assume considerável relevância clínica e epidemiológica, devido à sua maior incidência em relação às demais (em torno de 1:2500 pessoas, com igual distribuição para ambos os sexos)(LEE et al., 2023) assim como pelo seu padrão de acometimento multissistêmico, com inúmeras repercussões na funcionalidade e na qualidade de vida das pessoas com a doença. Ela possui um padrão fenotípico muito variável para cada indivíduo afetado, sendo que suas manifestações clínicas mais conhecidas são as manchas “café com leite”, as efélides (sardas) axilares e inguinais e os neurofibromas cutâneos, dentre várias outras manifestações. (GUTMANN, 2018; RODRIGUES et al., 2014)

A NF1 possui padrão de herança autossômico dominante. Em cerca de metade dos casos ela é herdada do pai ou da mãe, e em outra metade decorre de novas variantes patogênicas no gene NF1, localizado no cromossomo 17. Esse gene é responsável pela síntese da neurofibromina, uma proteína que possui atividade predominante nos tecidos derivados do ectoderma, responsável pela formação do sistema nervoso e do tegumento, e que atua em cascatas intracelulares de regulação da divisão celular e na plasticidade sináptica. A síntese inapropriada dessa proteína, em decorrência da presença de variantes patogênicas no gene NF1, resulta na displasia de alguns tecidos, na predisposição a formação de tumores (na maioria das vezes benignos) e no comprometimento da cognição.(GUTMANN, 2018; MILLER, 2022; PASMANT et al., 2012)

Os problemas cognitivos e comportamentais acometem até 80% das pessoas com NF1, e determinam um importante impacto na qualidade de vida, tanto das pessoas com a doença quanto dos seus familiares. Dentre esses problemas, merecem destaque o déficit de atenção, que segundo alguns autores leva ao diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em 8,8% a até 28% das pessoas com NF1 (HYMAN et al., 2005; NUPAN et al., 2017); e as Desordens de Linguagem (DL), o comprometimento do controle inibitório, a baixa tolerância à frustração e irritabilidade, timidez excessiva e dificuldades de

socialização, que fazem com que as pessoas com NF1 preencham critérios para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) em 2,1% a até 14% dos casos (HYMAN; SHORES; NORTH, 2005; MOROTTI et al., 2021). Contudo, as bases fisiopatológicas para o TEA e para a NF1 são distintas (FAMITAFRESHI; KARIMIAN, 2018; MILLER; HALLORAN, 2022).

Também são descritos na NF1 o prejuízo na função executiva, na função visuoespacial, no planejamento e na coordenação motora (CROW et al., 2022; DOHERTY et al., 2023). Além disso, as pessoas com a doença estão mais suscetíveis a transtornos de ansiedade e depressão (CROW et al., 2022; NUPAN et al., 2017).

Foi constatada, por pesquisadores do Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da UFMG (CRNF – HC/UFMG), uma elevada prevalência do Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) na NF1, em aproximadamente 70% dos indivíduos avaliados, concomitante à ocorrência de transtorno de linguagem, com potencial impacto nas dificuldades de aprendizagem.(BATISTA et al., 2014).

A constatação do TPA na NF1 corroborou a suspeita que vinha sendo levantada ao longo de vários anos por pesquisadores do CRNF-HC/UFMG de que as pessoas com NF1 têm dificuldades em percepção e em execução musical, descritas na literatura como *amusia*. Em seu blog, acessível no site da Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatose (AMANF) (amanf.org.br), o pesquisador e médico do CRNF, dr; Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues (LOR), descreveu algumas interessantes situações que o levaram a suspeitar sobre a amusia em pessoas com NF1, como o caso das dificuldades musicais e misofonia de uma de suas filhas:



“Entre as diversas habilidades da minha filha Maria Helena, a musicalidade não me parecia ser um de seus talentos naturais. Em torno dos seus dez anos de idade, ela manifestou o desejo de fazer aulas particulares de violino, o que me surpreendeu, embora os poucos acordes que sou capaz de arranhar no violão não me forneçam qualquer atestado de competência musical. Durante várias semanas, às vezes Thalma, às vezes eu, levamos Maria Helena às tais aulas, nas quais seu progresso no aprendizado do violino não parecia animar muito o jovem professor, compelido a defender seus trocados tentando viabilizar o sonho da menina. Na saída de uma das aulas, Maria Helena confessou-me que não lhe agradava muito o som da quarta corda e quando a tangia com o arco percorria pelo seu corpo um arrepio desagradável.” Texto e imagem de autoria do LOR, acessíveis em (AMANF, n.d.).

No blog ele também descreveu uma conversa que teve com uma das maiores referências em NFs no mundo, o dr Vincent Riccardi, que não apenas concordou com a sua impressão, mas também contou o seguinte caso:

“(...) numa viagem à Espanha ele (Riccardi) mencionara esta mesma opinião para um médico espanhol que trabalhava com NF. O tal colega discordou do Riccardi, dizendo que conhecia uma pessoa com NF1 a qual era excelente pianista. Noutro momento, Riccardi teve a oportunidade de ver o pianista com NF1 executar uma partitura clássica e percebeu que embora ele fosse capaz de tocar as notas previstas, não havia no seu desempenho harmonia ou melodia satisfatórias. Riccardi concluiu que o médico espanhol não devia ter grande percepção musical e que o pianista, talvez, se não fosse a NF1 poderia ter sido um gênio musical.”
Acessível em (AMANF, n.d.).

A partir da observação clínica e do construto de que a as dificuldades em percepção musical são mais frequentes em pessoas com TPA (SIDIRAS et al., 2019), pesquisadores do CRNF-HC/UFMG investigaram a ocorrência de amusia na NF1, e a identificaram em cerca de 70% das pessoas avaliadas, com prejuízo predominante na percepção rítmica. (COTA et al., 2018) Além disso, foi constatado nesse estudo que quanto pior era a percepção musical, maior era o período de latência para a ocorrência de um potencial evocado auditivo de longa latência (PEALL) descrito como *Mismatch Negativity* (MMN), que resulta do campo elétrico gerado pela atividade de neurônios presentes do córtex auditivo primário, em resposta a algumas variações dos sons.(COTA et al., 2018; GARRIDO et al., 2009).

Como o MMN corresponde ao registro eletrofisiológico relacionada a um traço de memória sensorial auditiva pré-atencional, foi levantada a suspeita de que a amusia presente na NF1 tenha substratos neurofisiológicos diferentes dos que são descritos para a amusia congênita, que não está relacionada a alterações nesse potencial evocado, tampouco a problemas cognitivos de maior relevância (MOREAU et al., 2013; STEWART, 2013). Além disso, foi levantada a suspeita de que os déficits de percepção musical presentes na NF1 estejam correlacionados a outros problemas cognitivos na doença, incluindo o TPA.(COTA et al., 2018)

Considerando as evidências de que o aprendizado, prática musical e a musicoterapia resultam em consideráveis benefícios em diferentes funções cognitivas (ALVES et al., 2018; EUGÊNIO; ESCALDA; LEMOS, 2012; MENDONÇA; LEMOS, 2010; CHATTERJEE; HEGDE; THAUT, 2021), também foi levantada a hipótese, até então não investigada, conforme levantamento na literatura científica, de que esses efeitos possam ocorrer em pessoas com NF1.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Concepções sobre a música e a sua relação com a evolução das espécies

A definição do termo "música" é complexa e multifacetada, a depender da forma como é compreendida. Etimologicamente, a palavra música deriva do grego *mousikós, é, ón* (dórico *mousikā*), 'que diz respeito às Musas, à poesia, às artes: A arte das musas. (LEVITIN, 2007) Na mitologia grega, as musas eram deusas inspiradoras das artes e da ciência, e se destacavam pelo domínio dos principais elementos musicais (melodia, ritmo e harmonia). (KRAUS, 2007)

Ao longo da história, diversas concepções foram construídas acerca do significado da palavra música. Embora tenha significados culturais, sociais, emocionais e biológicos diversos, quando a análise se concentra estritamente na organização dos sons e elementos musicais, pode-se descrevê-la como uma forma de arte que explora a combinação estruturada dos sons com padrões rítmicos e melódicos, acompanhados de outros constituintes, como a harmonia. (SLOBODA, 2001)

Para Jean-Jacques Rousseau, filósofo do século XVIII, a música poderia ser compreendida como “a arte de combinar os sons de maneira agradável ao ouvido”. (MORETTO, 2008) Essa definição é de certa forma excludente, em relação às músicas que não necessariamente geram impressões agradáveis ao ouvido humano. Além disso, embora algumas características da estrutura musical possam se associar mais fortemente a algumas emoções específicas, a influência exercida pelo contexto social, estado de humor, motivação, experiências prévias, cultura, padrão estético e época podem resultar diferentes formas de conceber emocionalmente os sons musicais para cada indivíduo. (BHARUCHA, 2010; LEVITIN, 2007; LEVITIN, 2005; SSACKS, 2011)

Em uma definição que contempla os aspectos da experiência humana em relação à música, Anthony Leopold Stokowski, famoso maestro que conduziu grandes orquestras como a de Filadélfia e a Sinfônica de Nova York, definiu a música da seguinte maneira como algo orgânico, e que “não está isolada nela mesma, mas sim ligada à vida; é a expressão por meio do ritmo e do som, do limitado campo de sentimentos, e está estreitamente ligada aos períodos, aos ritmos e ao pulsar de nossa vida”. (LEINIG, 2009). Contudo, essa definição ainda carece de um contexto neurobiológico.

A partir da síntese desses conceitos, a música pode ser compreendida como uma habilidade cognitiva complexa, que envolve mecanismos neurobiológicos especializados e se integra às

emoções, ao comportamento e a aspectos sociais e culturais. De modo geral, ela consiste em uma combinação organizada de sons - em diferentes frequências, durações e intensidades - e “silêncios” (ou, tecnicamente, pausas), também temporalmente organizados, obedecendo a certos padrões matemáticos e físicos, sempre influenciados pela cultura.

2.2 A música é realmente uma habilidade exclusivamente humana?

A música é geralmente descrita como uma atividade exclusivamente humana, considerando que ela consiste em uma forma de expressão cultural e artística, além de outros dos seus atributos físicos e neurobiológicos. (LEVITIN, 2007) Contudo, a literatura acerca desse tema é controversa, a depender do conceito assumido para a definição do que é a música, especialmente quando se exclui o seu caráter cultural e artístico.

No livro "A Grande Orquestra da Natureza", Bernie Krause descreve o resultado de suas pesquisas sobre as relações entre os animais, a música e o meio ambiente. Através da análise da gravação dos sons obtidos em diferentes ambientes, ele explorou de maneira profunda a harmonia entre os seres vivos e o mundo sonoro que os cerca, com ênfase no efeito dos sons da natureza sobre o equilíbrio dos ecossistemas e nas interações entre os animais. Nessa obra, Bernie descreve o papel essencial dos sons musicais produzidos por algumas espécies de animais na comunicação, reprodução e organização social. (KRAUSE, 2012)

Alguns estudos recentes sugerem que várias espécies animais não humanas possuem habilidades musicais rudimentares, que permitem a produção de sequências melódicas, com padrões de repetição e ritmos específicos, que resultam em respostas comportamentais específicas em seus pares. Um dos exemplos classicamente utilizados sobre esse papel da música é o canto dos pássaros, que através de sequências melódicas características transmitem mensagens sobre o seu território, sobre advertências de perigo ou com o objetivo de atração sexual. Já as baleias, por exemplo, têm capacidade de produção de melodias complexas e muito variadas, com capacidade de longo alcance, conectando populações distantes e criando laços sociais. (SNOWDON et al., 2015)

Considerando algumas similaridades referentes ao processamento musical entre animais e humanos, é válido considerar que algumas das teorias sobre os aspectos evolutivos do processamento musical em humanos, que serão descritos adiante, também possa ter ocorrido em outras espécies (FILIPPI et al., 2019; SNOWDON et al., 2015). Um aspecto que corrobora com essas evidências é o impacto das alterações ambientais provocadas pelo homem,

especialmente em relação à poluição sonora advinda das máquinas e dos ambientes urbanos. A modificação imposta pelo homem nas “paisagens sonoras” naturais podem resultar em desequilíbrio nos mais variados ecossistemas, prejudicando a capacidade de comunicação, organização social, defesa e reprodução de algumas espécies, afetando, conseqüentemente, as suas capacidades adaptativas ao meio. (KRAUSE, 2012).

2.3 Música: alguns aspectos evolutivos na espécie humana

A música é uma característica presente em todos os povos do mundo, e há evidências de sua existência na espécie humana desde aproximadamente 50 mil anos atrás. Devido à sua antiguidade e ubiquidade, são consideradas algumas hipóteses evolutivas para a sua perpetuação até os dias atuais, especialmente no que diz respeito às diversas áreas cerebrais relacionadas primariamente ou de modo secundário ao processamento musical, assim como por sua relação com a linguagem. (LEINIG, 2009; LEVITIN, 2007; MASATAKA, 2009; SACKS, 2011; SNOWDON et al., 2015)

Sob uma ótica neurocientífica, a música e a linguagem são consideradas habilidades cognitivas complexas, que compartilham algumas características neurofisiológicas, funcionais e comportamentais, o que sugere uma possível origem comum para ambas, além de uma estreita relação ao longo de milênios de evolução das espécies. (KRAUS, 2015; LEVITIN, 2007; MASATAKA, 2009).

É proposto que a capacidade de discriminar e reproduzir alguns sons não verbais tenha desempenhado um papel fundamental em comunidades pré-linguísticas, permitindo a comunicação entre os nossos ancestrais por meio de sons guturais ou de instrumentos rudimentares. Segundo essa teoria, aqueles que possuíam essa habilidade arcaica de comunicação, descrita como “protolinguagem”, estariam melhor adaptados ao meio e em vantagem evolutiva em relação aos que não a possuíam. As razões para tal partem de uma maior chance de organização e cooperação social, de domínio sobre o ambiente, de obtenção de alimentos, defesa e reprodução. Sendo assim, maiores seriam as chances desses indivíduos atingirem a idade reprodutiva e transmitirem os genes relacionados a essas habilidades às gerações futuras. (ARBIB et al., 2008; LEVITIN, 2007; MASATAKA, 2009)

Parte dessa vantagem evolutiva pode ser atribuída ao poder inquestionável de vinculação entre as pessoas através da música, intermediado pelos mecanismos de recompensa que envolvem o

sistema mesolímbico, deflagrados pelos estímulos musicais. (KOELSH, 2014; SACKS, 2011; LEVITIN, 2007) Uma pequena tribo, por exemplo, com maior coordenação e cooperação social entre os seus membros, tornar-se-ia coletivamente menos vulnerável às hostilidades do meio. O canto ao redor de uma fogueira ao entardecer, como uma espécie de “luau primitivo”, poderia tanto afastar possíveis predadores à espreita, como fortalecer os laços de cooperação entre os membros. Nesse mesmo cenário, para Charles Darwin a capacidade de produzir música representava uma espécie de seleção sexual, considerando que os indivíduos que detinham as habilidades musicais exerceriam maior atração ao sexo oposto, e, conseqüentemente, maiores chances de gerarem descendentes.(LEVITIN, 2007).

O desenvolvimento da linguagem verbal, de outras habilidades cognitivas complexas e o maior controle do homem sobre o ambiente natural reduziram a influência das habilidades musicais nos mecanismos de seleção acima propostos. No entanto, acredita-se que o longo período em que essa influência ocorreu possa ter sido suficiente para que a música se tornasse universal e ubíqua, e ter persistido na nossa sociedade não somente como uma atividade cultural com bases hedonísticas, mas também como um componente de algumas funções cognitivas e sociais.(LEVITIN, 2007)

Na linguagem, por exemplo, a música é o principal elemento da prosódia, que determina as nuances, acentuações e pontuações do discurso, dando o colorido emocional à fala (LENT, 2010; LEVITIN, 2007; SACKS, 2011).

Além da linguagem, outras funções cognitivas têm sido descritas como correlatas ao processamento musical. Nesse campo, se destacam: o processamento auditivo central, que consiste na habilidade de discernir e analisar as informações sonoras (KRAUS et al., 2014; SLATER, 2005; CLARK et al., 2009); a função executiva, que se relaciona a habilidades de planejamento, memória de trabalho, inibição de respostas e atenção seletiva (MORENO, 2009); as habilidades visuoespaciais(JELISSON, 2012) e a memória (DITTINGER et al., 2020; COCH, 2011; THAUT et al., 2005).

2.4 Neurobiologia do processamento musical

A correlação entre a percepção, apreciação e produção musical e outros domínios cognitivos se dá mediante à ativação de diferentes vias e áreas cerebrais, que puderam ser elucidadas após o desenvolvimento e o aprimoramento de técnicas de neuroimagem e de eletrofisiologia. Algumas das principais regiões relacionadas ao processamento musical são o córtex auditivo,

o cerebelo, o córtex pré-frontal, o hipocampo, o córtex visual e todo o sistema límbico. (**Figura 1**) (BOSO et al., 2006; CUI et al., 2022; KOELSCH, 2005, 2009; PERETZ, 2005; TRIMBLE, 2017; VUUST et al., 2014)



Figura 1: Principais áreas cerebrais relacionadas ao processamento musical.

Destacadas em vermelho/amarelo as principais estruturas envolvidas no processamento cortical dos sons musicais (córtex auditivo primário, córtex pré-frontal, cerebelo, sistema límbico, córtex motor e visual). Imagem extraída e adaptada de Levitin, 2007.

A primeira etapa do processamento musical ocorre no córtex auditivo primário, localizado no giro temporal superior, aonde os estímulos sonoros são processados em diferentes regiões que correspondem ao processamento de diferentes aspectos da música, como a melodia e o ritmo. (PERETZ, 2005). Enquanto o processamento melódico ocorre de modo predominante no córtex auditivo, o processamento rítmico envolve outros circuitos cerebrais, que incluem áreas relacionadas ao processamento da linguagem, o córtex pré-frontal, o cerebelo, o núcleo estriado e o sistema límbico. (BEKIUS et al., 2016; FIVEASH et al., 2021; GORDON et al., 2015; KOELSH, 2015) Devido a isso, existe um certo predomínio do ritmo em relação a aspectos melódicos como preditores da vinculação emocional à música, assim como há evidências de que a abordagem rítmica se mostra como um importante alicerce de diferentes abordagens em musicoterapia (BHARATHI et al., 2019; JANZEN et al., 2022; GORDON et al., 2015; GRAHN, 2012; GRAHN, 2007; HARDY, 2013; KOELSH, 2015; LARGE et al., 2015; LEVITIN et al., 2018; TROST, 2014; PATEL, 2018; SIDIRAS et al., 2019; THAUT et al., 2015; TROST et al., 2012; KIM, 2018)

Um dos principais fatores que fundamentam o uso das intervenções musicais como recurso terapêutico cognitivo é a neuroplasticidade. Estudos em músicos e em algumas condições neurológicas evidenciam que o treinamento musical pode levar a mudanças tanto na estrutura cerebral como na conectividade neural. A plasticidade cerebral, aliada ao processamento musical em diversas áreas cerebrais, permite que o cérebro se adapte e se modifique com base nas experiências musicais. (CHATTERJEE et al., 2021; THAUT, 2010).

Um dos principais aliados a esse processo é a ativação do sistema de recompensa. A prática musical, a dança ou mesmo a apreciação musical ativam áreas do sistema límbico relacionadas ao prazer, como o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal medial. A ativação do sistema de recompensa, mediada pela liberação de dopamina, constitui a base hedonística de perpetuação da música como uma atividade na espécie humana, segundo alguns autores, e consiste em um importante elemento de adesão e vinculação afetiva nos processos terapêuticos. (SÄRKÄMÖ, 2018; THAUT, 2010; ZATORRE, 2013)

2.5 A música como um recurso terapêutico

Estudos têm mostrado que a prática musical, o aprendizado musical e a musicoterapia podem resultar em melhor desempenho em algumas funções cognitivas. Em crianças e adolescentes, tanto o aprendizado musical quanto a musicoterapia estão associados a efeitos benéficos em diferentes domínios da cognição, especialmente em leitura e linguagem (DITTINGER et al., 2017; HABIB et al., 2016; KRAUS, 2015; MORENO, 2009; PATEL, 2016), na atenção (ZHANG et al., 2017) e em habilidades sociais (GHASEMTABAR et al., 2015).

Quanto ao processamento auditivo central, algumas evidências também sugerem que a prática musical resulta em melhora nesse domínio cognitivo. (ALVES et al., 2018; ENGEL et al., 2019). Os estudos sobre esse efeito também têm substrato nas evidências obtidas em trabalhos que investigaram a diferença existente no processamento auditivo em músicos e não-músicos, que elucidam uma melhor performance dos primeiros nos testes comportamentais e eletrofisiológicos correspondentes ao processamento auditivo. (ANGULO-PERKINS et al., 2014; COFFEY et al., 2017; LOUI et al., 2011; BIDELMAN, 2019)

2.6 Sobre a eletrofisiologia da audição e sua aplicabilidade clínica

A avaliação eletrofisiológica da audição consiste em uma importante ferramenta na investigação de distúrbios auditivos, e tem alcançado progresso também na investigação de diferentes problemas cognitivos e comportamentais. Ela se fundamenta na obtenção e registro de respostas elétricas geradas por neurônios a estímulos auditivos, denominados Potenciais Evocados Auditivos (PEAs), que são captados através de eletrodos posicionados de maneira sistematizada, conforme a natureza do potencial. (BODATSCH et al., 2011; BURKARD, 2007; ELBERLING, 1979; GU, 2020; GUNTEKIN, 2016; MCPARTLAND et al., 2004; RAGGI et al., 2022; STONE et al., 2009)

PEAs constituem um indicador neurofisiológico sensível, objetivo e replicável. São utilizados para detectar funções anormais do sistema sensorial, indicar disfunções e lesões corticais, e até mesmo a distribuição anatômica de doenças neurológicas. Podem ser de curta, média ou longa latência, dependendo do tempo de ocorrência de um dado potencial, e são classificados como sensoriais (exógenos), ou cognitivos (endógenos). (BURKARD, 2007)

Os potenciais exógenos são determinados pelas características físicas e temporais dos estímulos (intensidade, frequência, duração), enquanto os potenciais endógenos são relacionados às atividades cerebrais em resposta ao estímulo, portanto dependem das habilidades cognitivas do indivíduo, da tarefa realizada e do conteúdo dos estímulos. Esses também são descritos como potenciais relacionados a eventos. (BURKARD, 2007)

Os PEAs são analisados principalmente quanto à sua ocorrência, latência, amplitude. A latência é definida como tempo entre a ocorrência do estímulo sonoro e a ocorrência do potencial por ele evocado, que varia de 1ms a até 500 ms. Logo, o processamento cortical de um dado estímulo tem, portanto, uma duração mínima de meio segundo. Já a amplitude é aferida em microvolts (mV). Outros parâmetros que também são avaliados na interpretação do registro dos PEAs são a polaridade e a morfologia das curvas geradas pela variação de voltagem, decorrente da atividade resultante da despolarização dos neurônios. (BURKARD, 2007)

Dentre os PEAs de curta latência, os que possuem menor latência são potenciais são potenciais os cocleares, obtidos pela Eletrococleografia (ECOG): *Coclear Mifrophonic* (CM) e *Sumation Potencial* (SP), que captam as respostas elétricas geradas pelo ouvido interno, e o Compound Action Potencial (CAP), proveniente da atividade elétrica do nervo auditivo. Eles têm

importância no cenário clínico na identificação de distúrbios cocleares e no diagnóstico diferencial de zumbidos, e permitem, dentre outras aplicabilidades, a distinção entre perdas auditivas ao nível das células ciliares ou no nervo auditivo. (BURKARD, 2007)

Ainda em termos de PEAs de curta latência, possui grande relevância clínica os Potenciais Evocados de Tronco Encefálico (PEATE), com ondas de até 10 milissegundos (ms), que permitem investigar a atividade elétrica do tronco encefálico, a partir de informações sobre os núcleos da via auditiva. Seus picos são registrados com os algarismos romanos I, III e V. (BURKARD, 2007)

Os PEAs de média latência são compostos por ondas que permitem investigar o tronco encefálico, a partir do colículo inferior, a via auditiva tálamo-cortical e a formação reticular mesencefálica, com ondas entre 10 e 50 ms, após apresentação do estímulo. São descritos como Po, Na, Pa, Nb, Pb e Nc. **(Figura 2)**.

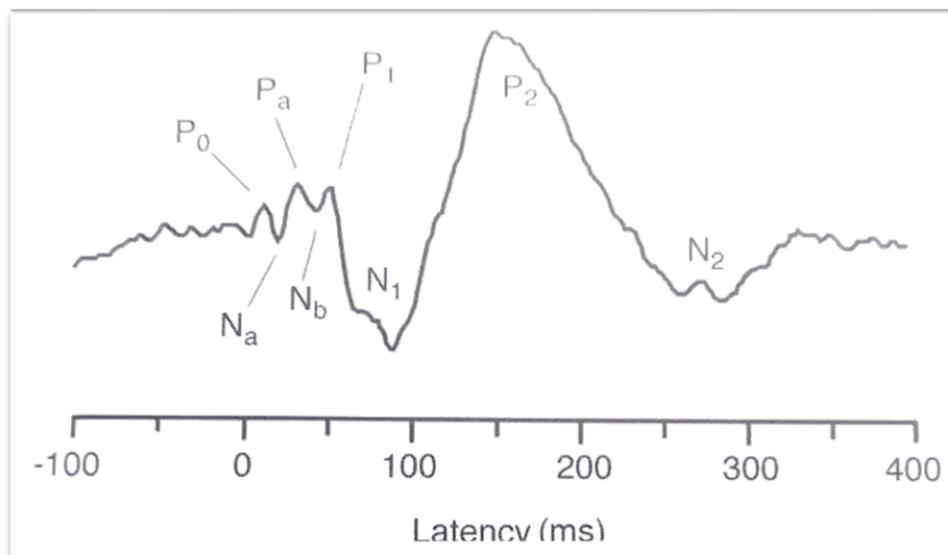


Figura 2. Potenciais evocados auditivos de média e de longa latência.

Alguns dos potenciais evocados de média latência (P0 Na Pa Nb) e de longa latência (P1 N1 P2 N2). (BURKARD, 2007)

Já os PEAs de longa latência captam respostas auditivas superiores a 50 ms, são menos influenciados pelas propriedades físicas do estímulo e originam-se nas áreas primária e secundária do córtex auditivo. Os que possuem maior relevância sob ponto de vista clínico são o N1 (deflexão negativa que ocorre em torno de 100ms); o N2 (negativo, em torno de 200 ms);

o Mismatch Negativity (MMN) (negativo, entre 100 e 250 ms, independente da atenção do sujeito); o P300 (positivo, (P) com latência de 220 a 380 ms, dependente da atenção para a ocorrência), e o N400 (negativo, em torno de 400 ms, relacionado à percepção de uma palavras semanticamente inapropriada ao final de uma sentença, por exemplo). (BURKARD, 2007).

2.7 Sobre o Mismatch Negativity (MMN)

O MMN é um componente endógeno dos PEALLs gerado por mudanças no processo de discriminação auditiva que ocorrem no córtex. Relaciona-se com a memória sensorial auditiva, pré-atencional. É obtido mediante a apresentação de blocos de estímulos acústicos idênticos (*padrões* ou *frequentes*) que são substituídos ocasionalmente, em intervalos aleatórios, por estímulos acusticamente diferentes (*desviantes* ou *raros*), ambos na mesma intensidade. (Figura 4) (BURKARD, 2007)

O MMN é desencadeado por qualquer mudança discriminável em algum aspecto repetitivo de um estímulo auditivo padrão, que pode ser referente à frequência, duração, intensidade, localização espacial, omissão parcial do som ou mesmo diferenças fonêmicas. É obtido através da subtração da onda resultante do estímulo padrão menos a onda do estímulo desviante, e surge geralmente entre 100 e 250 ms após esse estímulo. Caracteriza-se como um pico negativo adicional que surge logo após a deflexão negativa N1, e seu registro é padronizado mediante a subtração do traçado correspondente aos estímulos raros menos o traçado correspondente aos estímulos padrão. (**Figura 3**)

Para a amplitude, aferida em milivolts (uV), não há um padrão de aferição bem estabelecido na literatura. Alguns autores sugerem a sua obtenção através do cálculo da diferença de voltagem entre o pico do MMN e o ponto de início ou do final da deflexão, embora esse ponto nem sempre seja de fácil detecção.(BROSSI et al., 2007; PAAVLAINEN, 2013; SANJU et al., 2015)

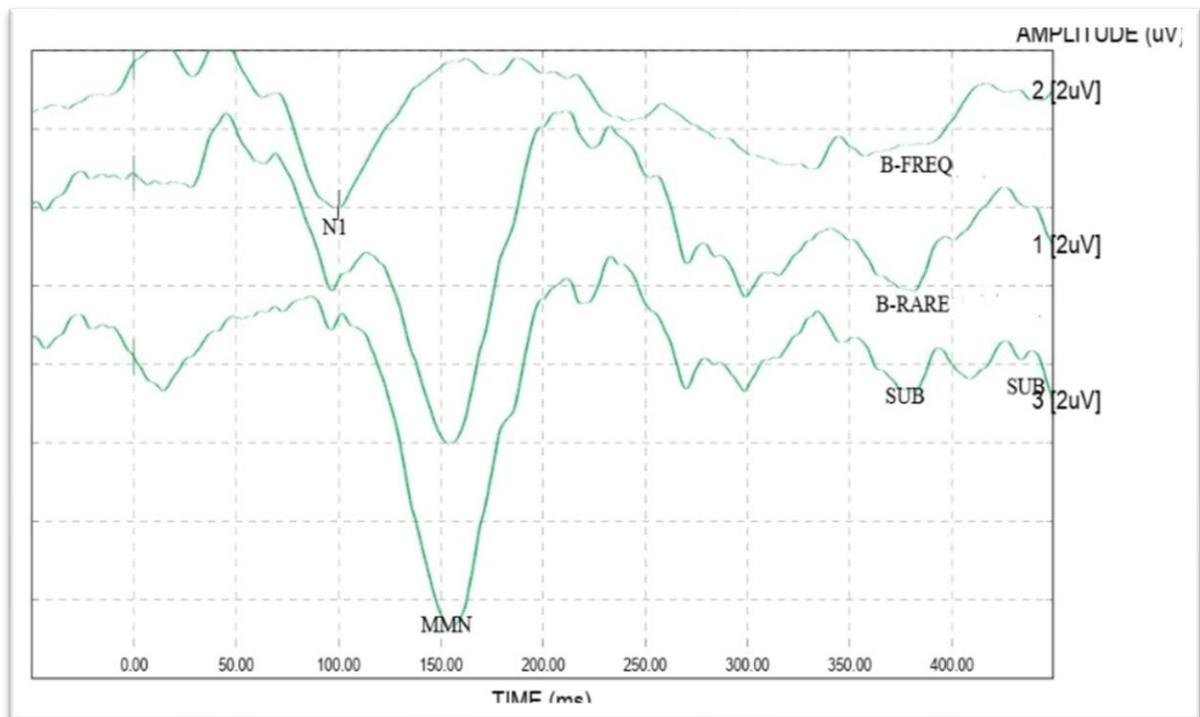


Figura 3. Registro gráfico do MMN.

Nota-se o pico negativo adicional após N1, próximo a 150 ms, no traçado correspondente ao estímulo desviante ou raro (B-Rare), e a sua ausência no traçado correspondente ao estímulo padrão ou frequente (B-Freq). No traçado resultante da subtração do estímulo raro menos o frequente (SUB) a onda correspondente ao MMN torna-se ainda mais evidente. Fonte: Arquivo do autor.

A ocorrência do MMN resulta do campo eletromagnético gerado pela atividade do córtex auditivo, especialmente no giro temporal superior, além da atividade do córtex pré-frontal. Contudo, a sua localização exata depende da complexidade dos estímulos e da característica acústica modificada no estímulo desviante (paradigma). (NÄÄTÄNEN, 1995; NÄÄTÄNEN et al., 2004; NÄÄTÄNEN et al., 2014)

A ocorrência do MMN não requer atenção do sujeito avaliado, sendo recomendada a utilização de uma tarefa de distração visual durante a sua captação. (BURKARD, 2007) Sendo assim, o MMN associa-se com operações cognitivas pré-atencionais da audição, e reflete não só a memória sensorial, mas também um possível processo automático de “inteligência primitiva”. (NÄÄTÄNEN, 1995; NÄÄTÄNEN et al., 2014)

Estudos sugerem que a ocorrência do MMN está relacionada à atividade de neurônios de vias ativadas pelo glutamato, um neurotransmissor excitatório que se liga ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). A atividade dessas vias se relaciona com a plasticidade sináptica, com o

processamento auditivo, com a memória e com o aprendizado. Sua ocorrência em outras espécies de animais, tanto em primatas como em outros mamíferos e aves, sugere a sua correlação com aspectos evolutivos relacionados ao processamento auditivo (HEEKEREN et al., 2008; LI et al., 2012; SHIRAMATSU, 2021; SUN et al., 2005)

Em contexto clínico, o MMN constitui uma ferramenta promissora de avaliação da audição e de processos cognitivos e comportamentais. Já foram descritos importantes aplicabilidades do seu uso em transtornos psiquiátricos, como na esquizofrenia e no transtorno bipolar, para os quais assume a função de possível biomarcador de conversão para psicose; em desordens do desenvolvimento, como no Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), na dislexia e em desordens do aprendizado; em quadros demenciais, como na doença de Alzheimer; e em doenças neurodegenerativas, como na Esclerose Múltipla. (BAR-HAIM et al., 2003; BODATSCH et al., 2011; BURANELLI et al., 2009; COORAY et al., 2014; FEATHERSTONE et al., 2018; HERMENS et al., 2018a; KAWAKUBO et al., 2006; KUJALA, 2001; NÄÄTÄNEN et al., 2014; RAGGI et al., 2022; VLASKAMP et al., 2017; ZHOU et al., 2013)

Há algumas evidências consistentes de que as habilidades do processamento auditivo se correlacionam com algumas características encontradas no MMN. Embora existam algumas controvérsias, o MMN tende a se apresentar com maior latência e menor amplitude em pessoas com déficits em processamento auditivo central. (LAPPE et al., 2013; NÄÄTÄNEN et al., 2007; NAN et al., 2016; PUTKINEN et al., 2014; ROCHA-MUNIZ et al., 2015; VLASKAMP et al., 2017; VUUST et al., 2016; YU et al., 2015) O MMN também se correlaciona com habilidades perceptuais em música, e por isso também é objeto de estudo em indivíduos com déficits perceptuais musicais específicos, descritos na literatura como amusias. (OMIGIE et al., 2013; PERETZ et al., 2005; LOUI et al 2009; PERETZ, 2016).

2.8 As amusias

Embora a música seja uma atividade antiga e universal, características atribuídas à sua provável função evolutiva na espécie humana (e possivelmente em outras espécies animais) alguns indivíduos podem apresentar comprometimento na habilidade em percebê-la e/ou executá-la. Essa condição é descrita na literatura como amusia, e pode ocorrer mesmo em pessoas sem déficit auditivo ou outros problemas neurológicos, com bom nível educacional e normalmente expostos à música.(PERETZ 2016; TILLMANN et al., 2015)

As dificuldades musicais não são raras na população geral. Elas podem ser adquiridas ou congênitas, bem como podem estar relacionadas ao comprometimento de um ou mais componentes da percepção musical: memória, ritmo (*beat deafness*) ou melodia (*tone deafness*), por exemplo.(PERETZ, 2016)

A forma congênita da amusia ocorre em 1,5% da população geral, e tem padrão sugestivo de transmissão hereditária. Nela é observado um importante predomínio do prejuízo da percepção melódica, embora possam ocorrer, em alguns casos, o comprometimento concomitante do processamento musical temporal (relacionado ao ritmo) e/ou mnemônico (relacionado à memória musical).(PERETZ; CHAMPOD; HYDE, 2003; PERETZ; VUVAN, 2016; PHILLIPS-SILVER et al., 2011).

A amusia congênita constitui um interessante modelo para a compreensão das bases neuroanatômicas do processamento musical e da sua integração com outras funções cognitivas. Atualmente ela é compreendida como um transtorno de conectividade cerebral, secundário a alterações estruturais e redução do volume fascículo arqueado – o trato de fibras que liga o córtex temporal ao córtex frontal inferior. Essas alterações foram evidenciadas principalmente no hemisfério direito, por método de Tractografia por Tensão Difusional, e concordantes com o achado de anormalidade conectiva entre as essas áreas em um estudo posterior, com a utilização de estimulação direta transcraniana. (HYDE et al., 2011; PERETZ, 2016)

Geralmente as pessoas com amusia congênita não apresentam outros problemas relacionados à cognição, exceto a dificuldade de compreensão de elementos não verbais da linguagem, que constituem a prosódia. Todavia, essa dificuldade não implica em maiores repercussões na vida desses sujeitos, que utilizam “pistas” visuais para compreender os aspectos emocionais vinculados à linguagem, as pontuações, a contextualização e a intencionalidade do discurso.(LIU et al., 2015)

Por outro lado, as amusias adquiridas são decorrentes de disfunções neurológicas específicas, secundárias a tumores, acidentes vasculares, traumatismos ou a doenças com manifestações neurológicas, como a neurofibromatose tipo 1 (NF1). Não existem dados consistentes sobre a sua prevalência na população geral, exceto em algumas condições específicas (COTA et al., 2018; PERETZ, 2016).

O estudo das lesões neurológicas que resultam em amusias constituiu um modelo inicial de compreensão da neuroanatomia e neurofisiologia do processamento musical, antes do advento

de técnicas mais modernas de avaliação funcional do sistema nervoso central, como a ressonância nuclear magnética funcional ou a eletrofisiologia da audição. Além disso, o estudo dos déficits musicais decorrentes destas lesões permitiu o desenvolvimento da principal ferramenta de avaliação de amusias em pesquisa, a Bateria de Montreal de Investigação de Amusia (*Montreal Battery of Evaluation of Amusia* (MBEA)) (PERETZ et al., 2003).

A MBEA consiste em um conjunto de testes que permite a avaliação de seis componentes do processamento musical: escala, contorno, intervalo, ritmo, métrica e memória, suborganizados como tarefas de organização melódica, organização temporal e memória. (PERETZ et al., 2003)

Algumas versões da MBEA foram propostas para diferentes contextos, como a sua versão reduzida e adaptada para o Brasil. (NUNES-SILVA, 2012), que foi utilizada pelo presente autor em um estudo que evidenciou uma elevada prevalência de déficits musicais na Neurofibromatose tipo 1, tanto relacionados à percepção melódica como rítmica. (**Figura 4**) Nesse mesmo estudo, mediante a avaliação eletrofisiológica da audição, foi observado que o MMN ocorria com maior latência em indivíduos com pior percepção musical. (**Figura 5**)

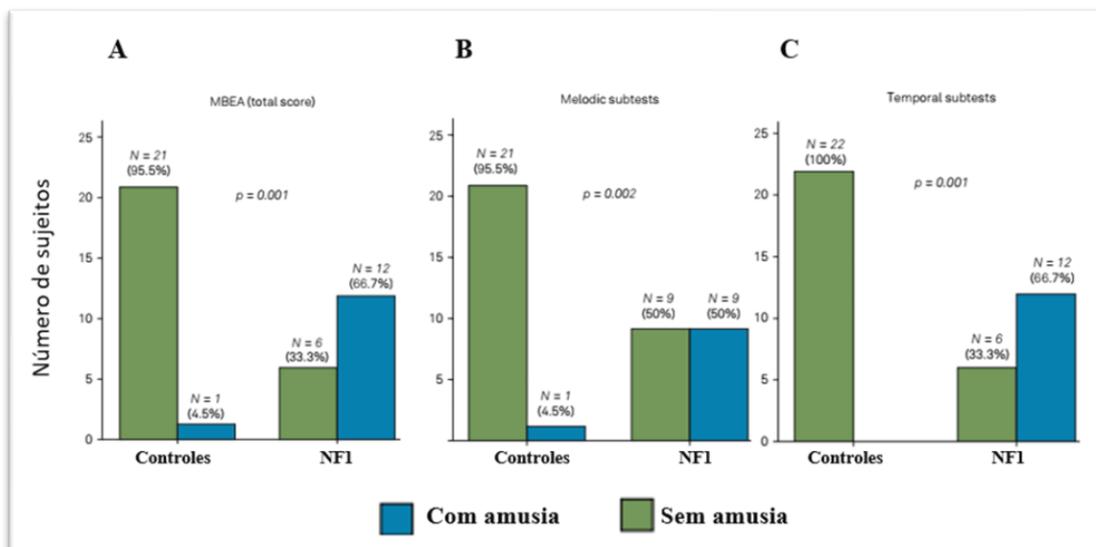


Figura 4: Prevalência da amusia na NF1.

A= Prevalência da amusia na população estudada (18 casos e 21 controles), considerando os escores da MBEA completa (itens de avaliação melódica, rítmica e memória). B= prevalência da amusia de padrão melódico; C=prevalência de amusia de padrão rítmico. (COTA et al., 2018)

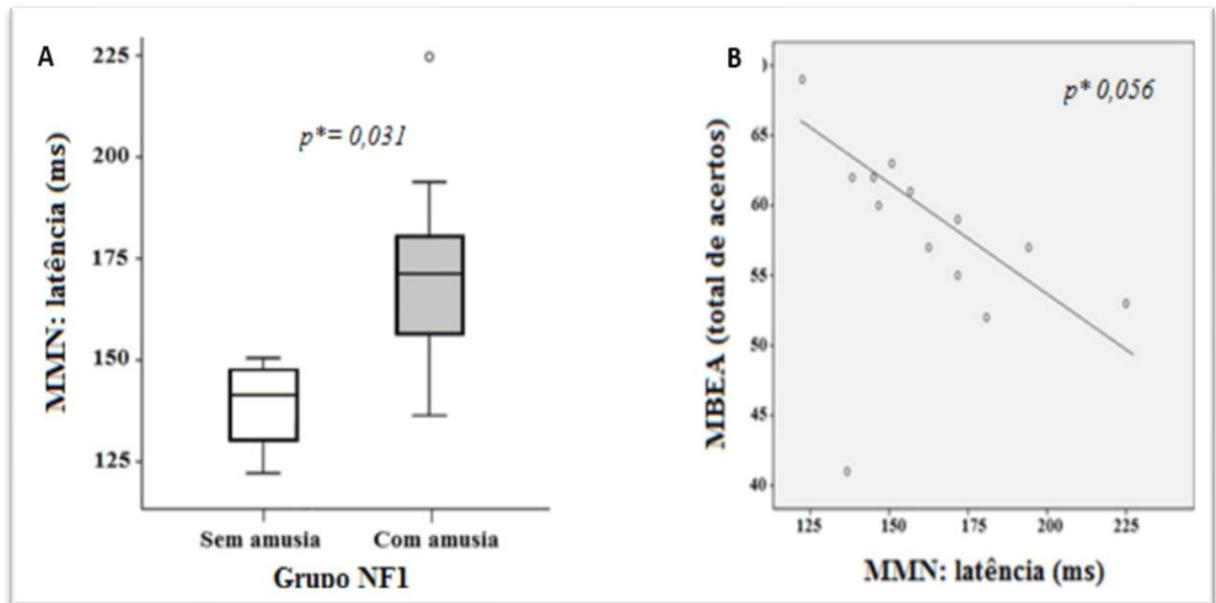


Figura 5- Déficits em percepção musical correlacionados a alterações no MMN na NF1. A= Box plot - Latência do MMN em pessoas com NF1, com e sem amusia. * Teste de Mann-Whitney (em A). B=Scatter plot: MBEA e latência do MMN na NF1. *Teste de correlação de Spearman (em B). (COTA et al., 2018)

2.9 As neurofibromatoses (NFs)

As NFs são um grupo de doenças monogênicas autossômicas raras, que compartilham algumas características em comum, especialmente em relação à predisposição a formação de tumores derivados da bainha de mielina. Até 1981 elas eram compreendidas como uma única doença, que inicialmente foi descrita por Friedrich Daniel von Recklinghausen, em 1882, como *Doença de von Recklinghausen* (RICCARDI, 1981). Com os avanços contínuos na compreensão das particularidades clínicas (**Quadro 1**) e biomoleculares das diferentes doenças que compõe as neurofibromatoses, incluindo a identificação dos genes responsáveis por cada uma delas (**Figura 6**), a nomenclatura dessas doenças se modificou ao longo das últimas décadas (**Figura 7**).

Em 1988, a NF1 e a NF2 passaram a ser formalmente reconhecidas como entidades genética e clinicamente distintas (NIH, 1988), e, em 2005, a NF2 se desmembrou em duas doenças, Schwannomatose (SCH) e Neurofibromatose tipo 2 (NF2). (MACCOLLIN et al., 2005). Logo após, em 2007, a partir da identificação do gene SPRED-1 em pessoas com manifestações

clínicas parecidas com a NF1, a Síndrome de Legius (SL) também foi descrita, como uma nova doença no grupo das NFs. (**Figura 7**). (BREMS et al., 2012)

Recentemente, em 2022, a NF2 passou a fazer parte do grupo das Schwannomatoses, que por sua vez passou a ser subdividido em cinco diferentes síndromes, de acordo com o gene em que ocorrem as variantes patogênicas que culminam com as suas respectivas manifestações clínicas. São elas: Schwannomatose relacionada ao gene NF2 (SR-NF2); Schwannomatose relacionada ao gene SMARCB1 (SR-SMARCB1); a Schwannomatose relacionada ao gene LZTR1 (SR-LZTR1); a Schwannomatose com diagnóstico clínico, mas sem análise genética (SR-Sem classificação); e a Schwannomatose relacionada a alterações no cromossomo 22 (SR-CRO 22). As principais características das neurofibromatoses estão descritas no **Quadro 1** e nas **Figuras 7 e 8**. (PLOTKIN et al., 2022)

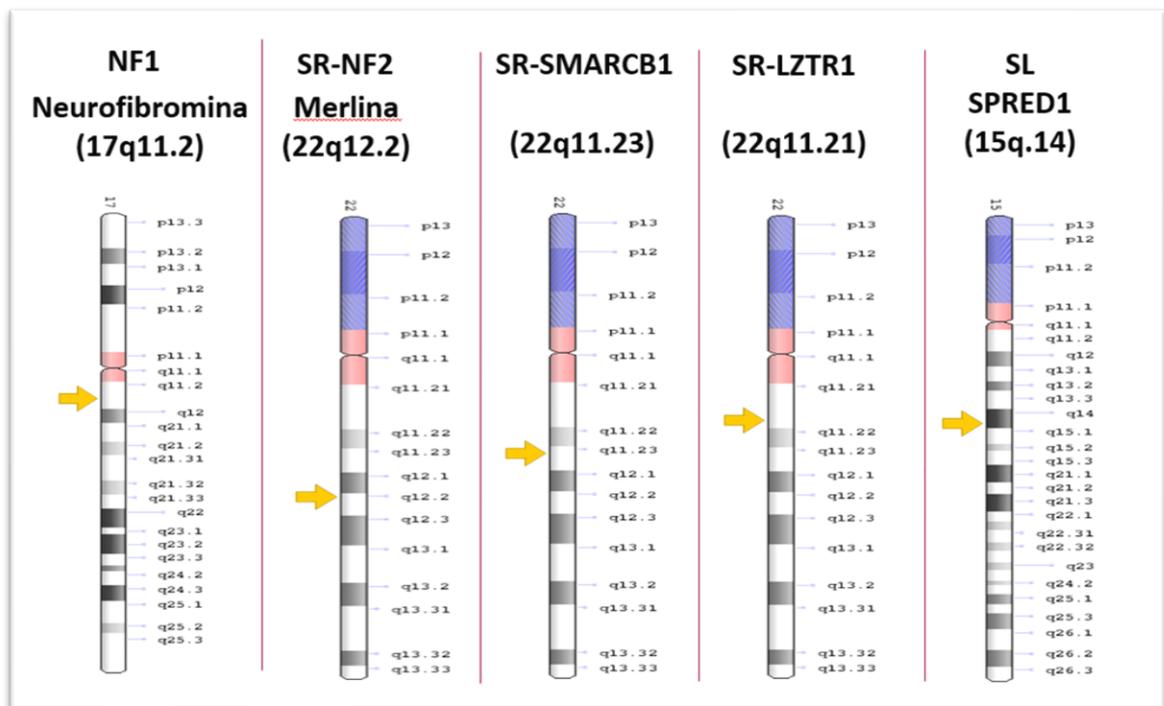


Figura 6. Genes relacionados com as neurofibromatoses.

NF1: Neurofibromatose tipo 1. SR-NF2: Schwannomatose relacionada ao gene NF2; SR-SMARCB1: Schwannomatose relacionada ao gene SMARCB1; SR-LZTR1: Schwannomatose relacionada ao gene LZTR1; SL: Síndrome de Legius.

Imagens adaptadas extraídas de <https://chromodisorder.org/>

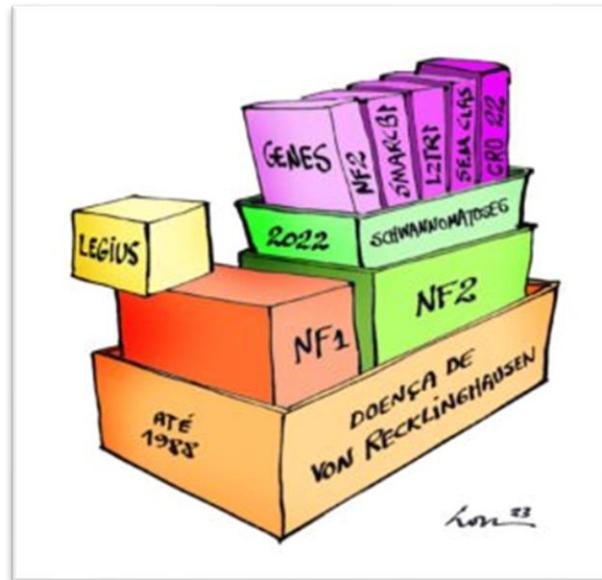


Figura 7. Evolução da nomenclatura das neurofibromatoses

Fonte da imagem: AMANF, n.d.

Características	NF1	SR-NF2	SCH*	SL
Incidência	1:2500	1:20000	1:70000	1:46000 a 1:75000
Idade ¹	Infância	2ª década	3ª década	Infância
Manifestações mais comuns	MCL, efélides ² , neurofibromas e alterações cognitivas	Perda auditiva, desequilíbrio	Dor crônica	MCL, efélides e alterações cognitivas
Principais tumores	Neurofibromas e glioma das vias ópticas	Schwannomas vestibulares e meningiomas	Schwannomas periféricos e medulares	NA
Achados oftalmológicos	Nódulos de Lisch ³ ; anormalidades em coróide.	Membrana epirretiniana e catarata subcapsular juvenil ⁴	NA	NA

Quadro 1: Algumas particularidades clínicas das neurofibromatoses.

1=Faixa etária em que as manifestações da doença já podem ser identificadas. 2= Sardas axilares e/ou inguinais. 3=Hamartomas assintomáticos presentes na íris, patognomônicos da NF1. 4=Identificadas pela Tomografia de Coerência óptica. *= Schwannomatoses não relacionadas ao gene NF2. NA= Não se associa à doença. MCL: manchas café-com-leite. (DOSER et al., 2020; LEE et al., 2023; RODRIGUES et al., 2014)

Dentre as NFs, a NF1 é a mais prevalente. Ela incide em 1:2.500 pessoas, em ambos os sexos, e em cerca de metade dos casos é herdada do pai ou da mãe, enquanto na outra metade dos casos decorre de novas variantes patogênicas no gene NF1, localizado no cromossomo 17 (locus q11.2) (**Figura 6**), que é constituído por 60 éxons e por milhares de pares de bases nitrogenadas (350 Kb). (LEGIUS et al., 2021; RODRIGUES et al., 2014). Esse gene é responsável pela síntese da neurofibromina, uma proteína que atua em diferentes cascatas intracelulares relacionadas à divisão celular e à plasticidade sináptica, sendo a principal delas a via de sinalização RAS-MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) (**Figura 8**), na qual ela atua como um regulador negativo, inibindo a atividade das proteínas RAS. (GUTMANN, 2018; MILLER, 2022; PASMANT et al., 2012)

A síntese inapropriada da neurofibromina, em decorrência de variantes patogênicas presentes no gene NF1, resulta em perda da sua atividade na cascata de sinalização RAS-MAPK, que culmina com predisposição a formação de tumores (na maioria das vezes benignos), na displasia de alguns tecidos e no comprometimento da cognição. Essas características biomoleculares fazem com que a NF1 seja também descrita como uma *rasopatia*. (GUTMANN, 2018; MILLER, 2022; PASMANT et al., 2012)

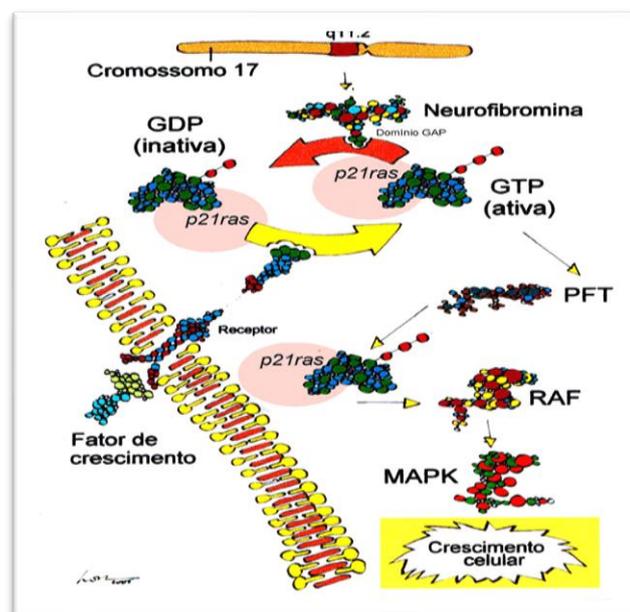


Figura 8. Via de sinalização RAS-MAPK.

O receptor da membrana celular tirosina quinase é ativado por um sinal externo, como o fator de crescimento, por exemplo, que leva à ativação da proteína p21ras, responsável por promover a divisão celular. A neurofibromina hidrolisa o GTP (*Guanosina Trifosfato*) ligado ao p21ras (estado ativo), transformando-o em GDP (*Guanosina Difosfato*), e consequentemente desativando a p21ras. A inativação da p21ras culmina com a inativação da MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), que é responsável pelo crescimento celular. (AMANF, n.d.)

A NF1 possui um padrão fenotípico e nível de gravidade muito variável para cada indivíduo afetado. Essa variabilidade clínica vem sendo estudada, especialmente no âmbito da correlação genótipo-fenótipo; da interação do gene NF1 com outros genes; dos fatores imunológicos; da epigenética; do microambiente tumoral e fatores ambientais. (GUTMANN et al., 2017; LEGIUS et al., 2021; RODRIGUES, 2014)

As manifestações clínicas da NF1 ocorrem nos locais no corpo aonde as células somáticas perdem a heterozigose dos alelos relacionados ao gene NF1, tornando-se células nf^{-}/nf^{-} . Nesses sítios ocorrem as manifestações clínicas da doença (**Quadro 2**), que podem ser multissistêmicas, mas afetam principalmente os tecidos derivados do ectoderma, folheto embrionário responsável pela formação do sistema nervoso e do tegumento. (UPADHYAYA, 2012)

Sistema, aparelho ou órgão acometido	Manifestações clínicas*
Sistema tegumentar	Manchas café com leite (>99%); Efélides axilares ou inguinais (85%); Neurofibromas cutâneos (99%)
Olhos e vias ópticas	Nódulos de Lisch (>95%); anormalidades em Coróide (82-98%); Glioma das vias ópticas (15-20%);
Sistema nervoso	Convulsões (6-7%); dificuldades de aprendizagem (50-60%); déficit intelectual (4-8%); problemas comportamentais (30-67%); TDAH; dificuldades de socialização; TPAC (70%); amusia (70%); cefaléia.
Aparelho locomotor	Displasia de ossos longos (2%); escoliose distrófica (5%); escoliose não distrófica (5%); Osteopenia (20%); macrocrania; pectus escavatum; hipotonia muscular; Sinal do Segundo Dedo do Pé.
Neurofibromas não cutâneos e outras neoplasias	Neurofibromas nodulares subcutâneos ou profundos (15%); neurofibromas plexiformes (30-40%); Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico (8-13%); Glioma em outras localizações (2-5%); Tumor GIST; feocromocitoma (2%); câncer de mama; Leucemia Mielomonocítica Juvenil.
Sistema endócrino-metabólico	Baixa estatura; puberdade precoce; hipovitaminose D

Quadro 2 – Principais manifestações clínicas da NF1.

* Entre parênteses a frequência observada em algumas manifestações clínicas. (BATISTA et al., 2014; FARIA et al., 2012; FRIEDMAN, 2022; RODRIGUES et al., 2014)

Sendo assim, as manifestações cutâneas e neurológicas são as mais comumente reconhecidas na NF1 (**Quadro 2**). Destacam-se as manchas “café com leite”; as efélides (sardas) axilares e inguinais; os neurofibromas (**Figuras 9 e 10**) e os problemas cognitivos. Algumas dessas manifestações fazem parte dos critérios diagnósticos para a NF1, que também incluem características diagnosticadas por exames de imagem e/ou de análise genética, além da investigação da história parental da doença (**Quadro 3 e Figura 11**). (GUTMANN et al., 2017; LEGIUS et al., 2021; RODRIGUES, 2014)

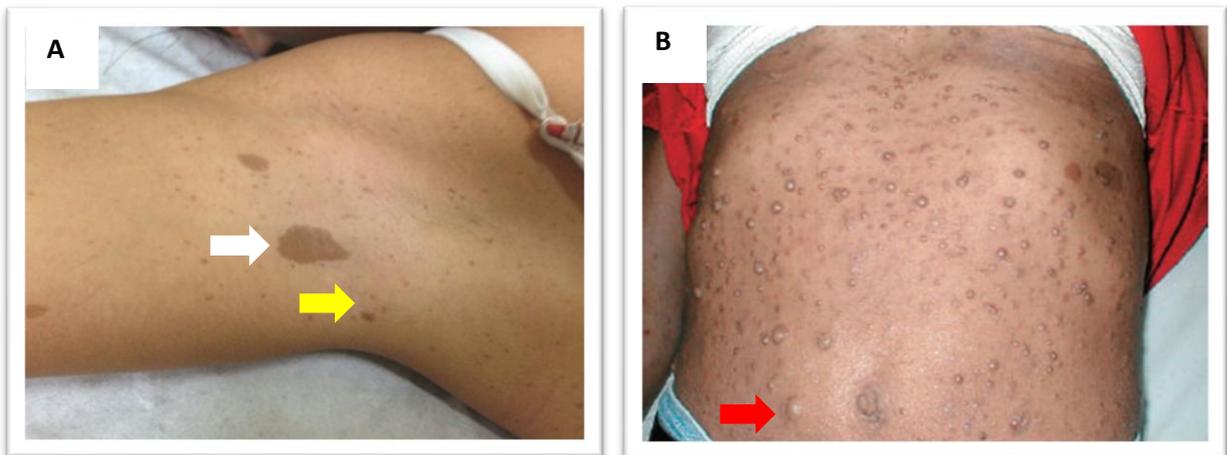


Figura 9: Alterações neurocutâneas mais comuns da NF1

A: Seta branca: mancha café-com-leite. Seta amarela: efélide axilar. B: Múltiplos neurofibromas cutâneos (seta vermelha) no abdome. (AMANF, n.d.)

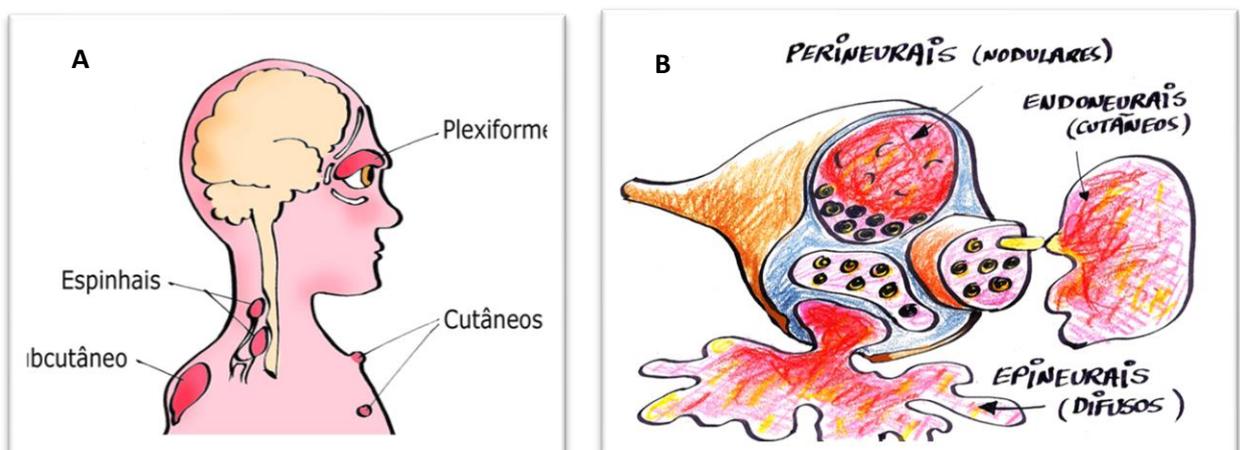


Figura 10. Classificação dos neurofibromas.

Os neurofibromas podem ser classificados, conforme sua localização (A), origem neural e morfologia (B), como neurofibroma plexiformes (epineurais, difusos), cutâneos (endoneurais), espinhais e subcutâneos (perineurais, nodulares). (AMANF, n.d.)

Critério Diagnóstico*	Descrição
Manchas café com leite (a)	Seis ou mais, maiores que 5 mm antes da puberdade ou 15 mm depois da puberdade.
Sardas nas axilas ou na região inguinal, conhecidas como efélides (a)	Pelo menos duas efélides axilares ou inguinais, sendo que pelo menos uma delas deve ser de ambos os lados do corpo.
Neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme	Dois ou mais tumores que se originam em terminações nervosas, cutâneos ou subcutâneos; ou um neurofibroma plexiforme.
Glioma das vias ópticas	Tumor benigno (astrocitoma pilocítico) em qualquer local das vias ópticas.
Nódulos de Lisch ou duas ou mais anormalidades da coróide	Pequenos nódulos na íris que não afetam a visão.
Lesão óssea típica: displasia do esfenóide, displasia da tibia ou pseudartrose de um osso longo	As displasias do esfenóide e da tibia são complicações congênitas da NF1.
Variante patogênica heterozigótica para o gene NF1 em 50% dos alelos de um tecido aparentemente normal.	A mutação pode ser por uma variante patogênica nova ou herdada de um dos pais que possui a doença.
Histórico parental da doença	Diagnóstico da NF1 no pai ou na mãe.

Quadro 3. Critérios diagnósticos da NF1.

* É necessário a presença de dois critérios na ausência de um progenitor com NF1, e apenas um critério em caso contrário. (a) Pelo menos um dos dois sinais pigmentares deve ser bilateral. Os neurofibromas podem ser classificados, conforme sua localização (A), origem neural e morfologia (B), como neurofibroma plexiformes (epineurais, difusos), cutâneos (endoneurais), espinhais e subcutâneos (perineurais, nodulares). (AMANF, n.d.)

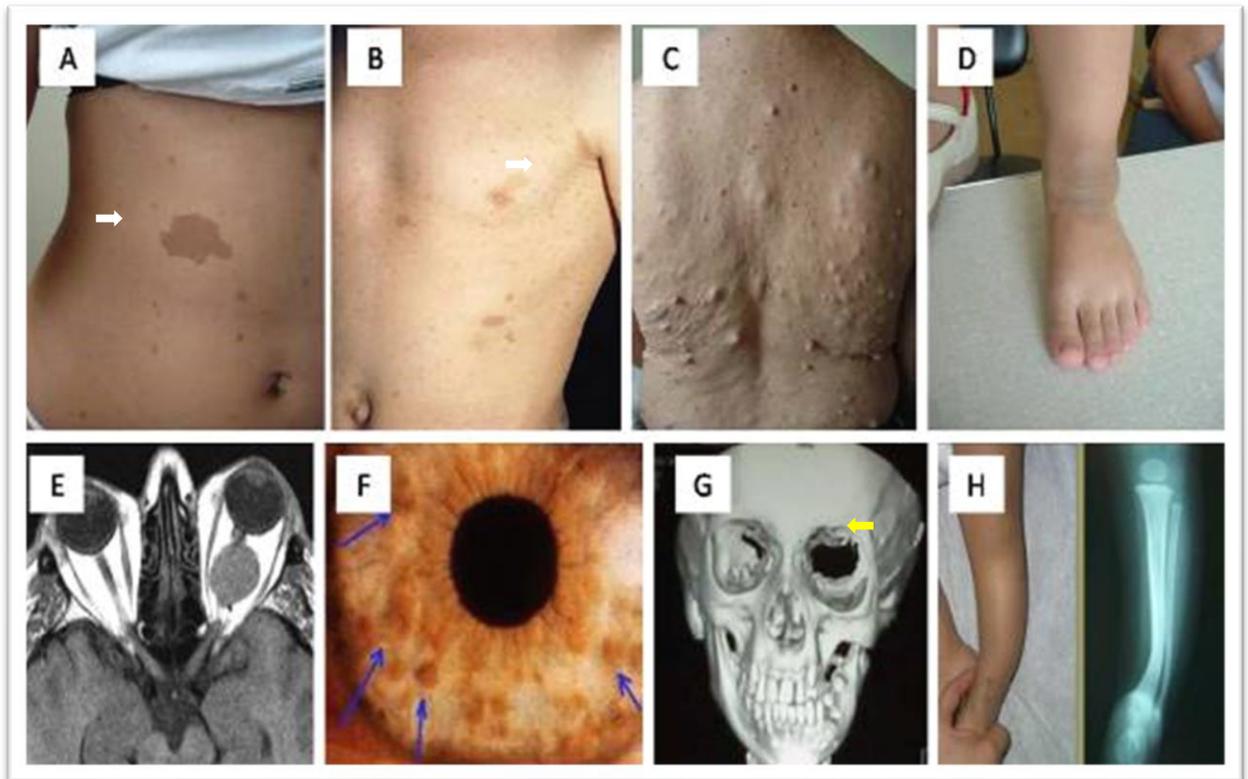


Figura 11 – Critérios diagnósticos da NF1.

A: Mancha café com leite (seta branca); B: efélides (seta branca); C: neurofibromas cutâneos e subcutâneos no dorso; D: neurofibroma plexiforme (no tornozelo da criança); E: Glioma em via óptica esquerda (imagem de RNM de crânio); F: nódulos de Lisch (setas azuis); G: Displasia da asa menor do esfenóide (seta amarela) e H: displasia da tíbia. (AMANF, n.d.)

2.10 Manifestações cognitivas na NF1

As alterações cognitivas e comportamentais ocorrem em até 80% das pessoas com NF1, e determinam um importante impacto na qualidade de vida, tanto das pessoas com a doença quanto dos seus familiares. Dentre esses problemas, muitos deles culminam com prejuízo nas funções executivas, incluindo a flexibilidade cognitiva; a memória operacional visual e auditiva; a memória de curta duração; o automonitoramento; o controle inibitório; o planejamento e a função visuoespacial. (CROW et al., 2022; DOHERTY et al., 2023; BEAUSSART et al., 2018, LION-FRANÇOIS, 2020; LOITFELDER, 2015; PLASSCHAERT 2016; REMIGEREAU, 2018) O comprometimento da atenção também é comum, e o diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) pode ser feito em 8,8% a até 28% das pessoas com NF1 (HYMAN et al., 2005a; NUPAN et al., 2017).

Além disso, as pessoas com a doença estão mais suscetíveis a transtornos de ansiedade e depressão (CROW et al., 2022; NUPAN, 2017). Outros problemas comportamentais, como a

baixa tolerância à frustração, a irritabilidade, as dificuldades de socialização e o comprometimento da linguagem que fazem com que as pessoas com NF1 preencham critérios para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) em 2,1% a até 14% dos casos (HYMAN; SHORES; NORTH, 2005; MOROTTI et al., 2021).

Vale ressaltar que, embora algumas das manifestações descritas acima sejam frequentemente suficientes para o diagnóstico do TEA, as bases fisiopatológicas dessa condição e da NF1 são reconhecidamente distintas. (FAMITAFRESHI, 2018; MILLER, 2022)

Alguns autores atribuem esse “perfil cognitivo” a algumas anormalidades estruturais presentes em substância branca cerebral, tais como: maior volume do corpo caloso; hamartomas evidenciados como “hiperintensidades” em substância branca à Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio; alterações microestruturais, principalmente em áreas de conexão com o córtex frontal, evidenciadas por Tractografia por Tensão Difusional (DTI). (AHLAWAT et al., 2020; BARBIER et al., 2011; BILLINGSLEY et al., 2003; EBY et al., 2019; KOINI et al., 2016, 2017; SABOL et al., 2011)

Indivíduos com NF1 também apresentam uma maior atividade hemisférica direita durante a realização de tarefas de processamento fonológico, evidenciada por Ressonância Nuclear Magnética funcional (RNMF), ao contrário do que se espera diante do domínio contralateral para a linguagem. Esses achados sustentam a hipótese de um transtorno de conectividade cerebral como uma das possíveis causas para os problemas cognitivos da NF1, especialmente para aqueles relacionados a inabilidades perceptuais. (BILLINGSLEY et al., 2003)

Na população geral, o Transtorno do Processamento Auditivo (TPA), que pode ocorrer em até aproximadamente 70% dos indivíduos com NF1, se associa frequentemente a problemas de aprendizado e a outros problemas cognitivos, como as Desordens de Linguagem (DL), o TDAH e o TEA (BATISTA et al., 2014; BAUM et al., 2015; CARRER, 2015; STEVENSON et al., 2014, 2016). Vale ressaltar que a prevalência do TPA e da amusia na NF1 são semelhantes (BATISTA et al., 2014; COTA et al., 2018).

Dentre os domínios do processamento auditivo central comprometidos na NF1, foi constatado um maior comprometimento do processamento auditivo temporal, avaliado por meio de testes comportamentais, dentre eles o *Gaps in Noise* (GIN) e o *Pitch Pattern Sequence* (PPS). (BATISTA et al., 2014) O GIN avalia a habilidade do ouvinte em detectar lacunas (*gaps*), com diferentes durações, em estímulos auditivos apresentados sequencialmente, o que permite a

avaliação do sujeito quanto à sua função de resolução temporal auditiva (MUSIEK et al., 2005). Por outro lado, o PPS consiste na avaliação da capacidade de reconhecimento de estímulos com diferentes frequências (alta ou baixa), dispostos em diferentes posições em cada bloco de estímulos, o que permite a avaliação do sujeito quanto à sua habilidade de ordenação temporal. (DELECRODE et al., 2014; MUSIEK, 2002)

Outros problemas fonoaudiológicos também são descritos na NF1, e incluem o comprometimento da percepção de fala e da fluência verbal (BATISTA et al., 2014; COSYNS et al., 2010), e alterações na qualidade de produção vocal. São frequentes na doença a hipernasalidade, a incoordenação pneumofonoarticulatória, a redução do tempo máximo de fonação e a rouquidão (COSYNS et al., 2012; SILVA et al., 2015). Esses problemas, em conjunto com o TPA, comprometem as habilidades de comunicação, de socialização e de aprendizado, com impacto na qualidade de vida e no bem-estar psicossocial. (ALVAREZ et al., 2015; BATISTA et al., 2014; CHAIX et al., 2018; COSYNS et al., 2010; WRIGHT et al., 1997).

As bases moleculares propostas para os problemas cognitivos e fonoaudiológicos na NF1 vêm sendo elucidadas. O mecanismo mais aceito está relacionado com a principal base fisiopatológica da doença, que consiste na hiperativação crônica da via de sinalização RAS. É proposto que essa hiperativação culmina no comprometimento plasticidade sináptica, que também é mediada por alterações nos receptores do neurotransmissor glutamato e de dopamina, além de resultar em anormalidades no desenvolvimento e organização da microarquitetura cortical, afetando os processos de aprendizagem e a memória. De modo concomitante, considera-se o papel da disfunção encontrada em células gliais na NF1, especialmente nos astrócitos, que desempenham um papel de suporte e comunicação no sistema nervoso. (BROWN et al., 2010; BRUNO et al., 2022; SILVA, 2002; MOUTAL et al., 2017; NGUYEN et al., 2017; UPADHYAYA, 2012)

Os diversos problemas cognitivos descritos na NF1 são um desafio para o manejo clínico, e resultam em importante prejuízo na qualidade de vida das pessoas com a doença. (NUPAN et al., 2017; PAYNE et al., 2021) Diante da escassez de recursos terapêuticos para esses problemas, algumas modalidades de tratamento vêm sendo investigadas na NF1.

Em um estudo piloto, foi proposto um modelo de treinamento cognitivo computadorizado, que resultou em melhora em alguns aspectos da atenção e da memória operacional, concomitantes a modificações em alguns padrões de ativação cortical, aferidos por ressonância nuclear

magnética funcional. (YONCHEVA et al., 2017) Para o TPA, foi realizado um estudo que investigou os efeitos do treinamento auditivo acusticamente controlado na NF1, e que evidenciou melhora em algumas habilidades do processamento auditivo, como o fechamento auditivo, figura-fundo e resolução temporal nos indivíduos com NF1. (BATISTA, 2016)

Todavia, os recursos terapêuticos para os problemas cognitivos da NF1 ainda são escassos, o que, somado à complexidade da doença e das suas manifestações, torna crucial o aprofundamento do saber científico sobre o tema, assim como a investigação de novas possibilidades terapêuticas (AGOURIDES et al., 2023; LION-FRANCOIS et al., 2014)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal: Investigar se vivências musicais, baseadas em práticas musicais sistemáticas, com enfoque no desenvolvimento de habilidades musicais em pequenos grupos, resulta em melhora no processamento auditivo, temporal e musical, e em outras funções cognitivas relacionadas à função executiva, especialmente a atenção sustentada, a função visuoespacial, a velocidade de processamento, o monitoramento, a autorregulação, a memória operacional e de curto prazo, o controle inibitório, a flexibilidade cognitiva e a capacidade de planejamento.

3.2 Objetivo secundário: Investigar, por meio da análise de testes realizados antes da intervenção proposta acima, as possíveis associações entre as dificuldades perceptuais auditivas e os demais déficits cognitivos, também descritos no objetivo principal.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Este trabalho consistiu em um estudo quase experimental, com intervenção não farmacológica, baseada em vivências musicais fundamentadas em práticas musicais sistemáticas, com braço único, não randomizado, e realizado em duas fases: Piloto (Pt) e Principal (Pp).

Cada fase foi constituída por 3 Etapas: Pré-intervenção, que consistiu na apresentação do projeto e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos participantes (e responsáveis, quando eram adolescentes), seguida da realização dos testes que serão

apresentados adiante, com duração de aproximadamente 4 semanas; Intervenção, que consistiu nas atividades musicais semanais, com duração de 24 semanas; e Pós-intervenção, na qual os participantes foram submetidos aos mesmos testes realizados na fase Pré-intervenção.

4.2 Amostra

Foram convidadas, ao todo, 25 pessoas com diagnóstico de NF1, baseado nos critérios diagnósticos recentemente atualizados para a doença (LEGIUS et al., 2021), com idade entre 12 e 25 anos, e acompanhadas no CNRF – HC/UFMG, alfabetizados e tendo como primeira língua o português do Brasil.

Os sujeitos foram convidados para cada uma das fases (Piloto ou Principal) de modo não randomizado, por conveniência. Na fase piloto, foram convidados nove voluntários, dos quais seis concluíram todas as etapas do estudo, de março a outubro de 2019. Na fase principal, cujas etapas ocorreram entre os meses de junho de 2022 a abril de 2023, das 17 pessoas convidadas, 14 concluíram todas as etapas do estudo.

Os critérios de exclusão da amostra foram: perda auditiva, em qualquer grau moderado ou maior, em ambas as orelhas, de modo concomitante; uso de Lovastatina, metilfenidato, lisdexamfetamina e/ou outros medicamentos com efeito comprovado em qualquer aspecto da cognição; estar participando de atividades que envolvam o treinamento cognitivo; ser portador de deficiência física incapacitante para a participação nas atividades musicais.

4.3 Local do estudo e coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no laboratório de pesquisa em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG. As aulas de música ocorreram no Centro de Referência da Juventude, de Belo Horizonte, e na Faculdade de Medicina da UFMG.

4.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) - CAAE 44062315.7.0000.5149. Todos os participantes convidados e seus respectivos responsáveis, quando os participantes eram adolescentes, foram informados quanto aos objetivos, os riscos e os procedimentos do estudo. Posteriormente, foi apresentado a eles o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexos**), que foi assinado após a sua leitura e o esclarecimento de possíveis dúvidas.

Os riscos relacionados aos testes se enquadraram na categoria de risco mínimo, relacionados ao possível desconforto e cansaço durante as testagens. Não houve risco biológico.

4.5 Instrumentos de avaliação

4.5.1 Meatoscopia: Destinou-se à avaliação da integridade do canal auditivo externo e da membrana timpânica em ambas as orelhas, através de um otoscópio.

4.5.2 Avaliação audiológica básica: Foram realizadas a Audiometria Tonal Limiar (ATL), a Logaudiometria (LA) e a imitanciometria, com o intuito de se investigar a presença de perda auditiva, o seu tipo e o seu grau. Foi utilizado o aparelho MADSEN Itera II – GN Otometrics, calibrado de acordo com padrões internacionais, em ambiente acusticamente tratado, para a ATL e para a Logaudiometria. Para a imitanciometria foi utilizado o aparelho Interacoustics – AT 325.

À audiometria, foram obtidos limiares auditivos nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz, por meio da técnica descendente para determinação dos limiares tonais. Utilizou-se a média das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz. Conforme o limiar de detecção do menor nível de pressão sonora, a audição dos sujeitos foi classificada como normal ou com perda auditiva leve (26 a 40 dB), moderada (41 a 70 dB), severa (71 a 90 dB) ou profunda (acima de 90 dB). (THYLEFORS, 1996)

A LA investigou a capacidade de detecção e reconhecimento de palavras, na intensidade resultante da média do limiar tonal evidenciado nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, em ambas as orelhas, somada a 40db. O teste foi realizado na modalidade viva-voz, na qual o examinador apresentava os estímulos, lendo-os à partir de uma lista de palavras, padronizada para o Serviço de Audiologia do Hospital São Geraldo – UFMG. A partir da porcentagem de acertos da lista com 25 palavras monossílabas para cada orelha foi obtido o Índice de Reconhecimento de Fala (IRF). Na ocorrência de erro na identificação de 4 monossílabos, o teste com palavras dissílabas era aplicado. A dificuldade de inteligibilidade da fala foi definida à partir do IRF: “Normal” -90 a 100%; “dificuldade leve” – 75 a 90%; dificuldade moderada – 60 a 75%; dificuldade severa – 50 a 60%; dificuldade profunda - <50%. (EGAN, 1979)

A imitanciometria se destinou à avaliação da integridade da orelha média, através da apresentação de estímulos auditivos ao meato acústico, que resulta na variação de pressões que são aferidas e registradas através da curva timpanométrica, além da análise da mobilidade da membrana timpânica, ipsilateral e contralateral. As curvas foram classificadas como do tipo A

(normal), B (anormal, por impedância elevada e falta de mobilidade) ou C (anormal, sugerindo pressão negativa na orelha média).(SHAIRER et al, 2013)

4.5.3 Avaliação comportamental do processamento auditivo temporal (APAT)

Para a APAT foram realizados os testes foram o *Gaps In Noise* (GIN) e o Teste de Padrão de Frequência - *Pitch Pattern Sequence* (PPS). As testagens foram realizadas em ambiente acusticamente tratado, com o aparelho MADSEN Itera II – GN Otometrics, calibrado de acordo com padrões internacionais. As versões dos testes GIN e PPS utilizadas neste estudo foram as da empresa Auditec® (St Louis). Ambos os testes foram iniciados pela orelha direita, em todos os sujeitos.

O teste GIN avaliou a habilidade de resolução temporal, através da mensuração do limiar de detecção dos “*gaps*” (intervalos) de silêncio inseridos em estímulos auditivos, constituídos por ruído branco (*white noise*), com duração de 6 segundos. Os *gaps* seguem uma padronização à qual se distribuem em posições diferentes em cada estímulo, com durações que variam de 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20 ms, e em diferentes quantidades dentro de cada estímulo (nenhum *gap*, um, dois ou três). (Figura 12). Após receber as instruções padronizadas para a tarefa, na qual os indivíduos eram orientados a apertar um botão em todas as vezes em que percebiam qualquer intervalo sem som, os participantes foram submetidos a uma fase de treinamento, antes da avaliação. Foi determinado o limiar de detecção dos *gaps*, em ms, como o menor intervalo de silêncio em que o indivíduo conseguiu detectar no mínimo quatro dos seis intervalos de mesma duração. O valor percentual de acertos foi calculado para cada orelha, sendo um valor abaixo de 54% considerado fora da normalidade para indivíduos acima de 12 anos de idade.(MUSIEK et al., 2005)

O teste PPS foi utilizado para avaliar a habilidade de ordenação temporal a partir da percepção e processamento de uma série de sequências constituídas por três estímulos, que variaram entre frequências altas (1430 Hz) ou baixas (880 Hz) (DELECRODE et al., 2014; MUSIEK, 2002) . Após serem dadas as devidas instruções, foi realizada uma etapa de teste, que antecedeu a etapa de avaliação. Os estímulos foram apresentados de modo monoaural, e foi orientado aos participantes que eles verbalizassem como ouviram cada sequência de três estímulos, apresentados em cada bloco (“grosso”, para baixas frequências; e “fino”, para altas frequências). O resultado do PPS foi analisado através da porcentagem de acertos em cada orelha, sendo considerado como anormal um valor menor que 76% de acertos para indivíduos acima de 12 anos de idade. (DELECRODE et al., 2014). À análise do teste, também foram

consideradas, como uma diferente variável, as respostas com erro nos três estímulos, descritas como “Inversões” (por exemplo, resposta correta esperada: Agudo, Grave, Grave. Resposta dada pelo participante: Grave, Agudo, Agudo, e computadas como corretas ao escore).

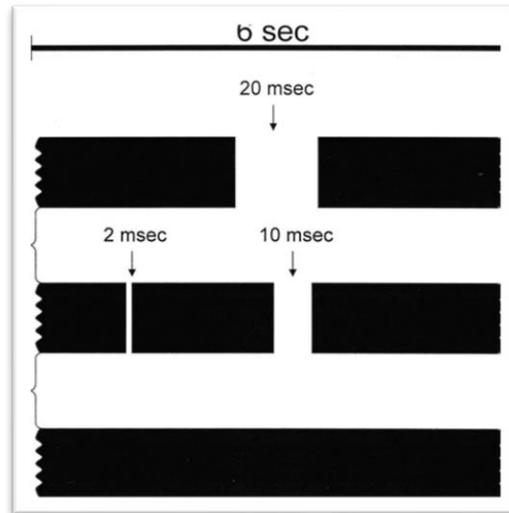


Figura 12. Exemplos de estímulos do teste GIN

A figura acima exemplifica 3 diferentes blocos de estímulos do GIN, representados nas faixas pretas horizontais, com seus respectivos gaps (20 milissegundos no estímulo superior; 2 ms do estímulo logo abaixo; e nenhum gap no estímulo inferior). (MUSIEK et al., 2005).

4.5.4 Avaliação do processamento auditivo musical

Para a avaliação do processamento auditivo musical foi utilizada a Versão reduzida da Bateria de Montreal de Avaliação de Amusia (MBEA). Validada e normatizada para o contexto brasileiro, pelo teste foram avaliados seis componentes do processamento musical: contorno, intervalo, escala, ritmo, métrica e memória. Para isso, foram utilizadas frases musicais inéditas e padronizadas pelo teste, compostas de acordo com o sistema tonal ocidental, e executadas em computador com o timbre de piano. (NUNES-SILVA, 2012; PERETZ et al., 2003)

Para se reduzir o cansaço durante as testagens, minimizando o prejuízo na atenção dos sujeitos durante a realização das tarefas, foi utilizada a versão reduzida da MBEA, devido ao menor tempo de sua aplicação (50 minutos) em relação à bateria completa, que tem duração de aproximadamente 90 minutos. Ela possui aproximadamente a metade do número de itens da versão completa, em cada uma de suas tarefas, que podem ser organizadas em três subgrupos:

i) *Testes de organização melódica*: Consistem em três tarefas que avaliam diferentes aspectos do processamento melódico: escala musical, contorno da melodia e intervalo entre as notas, nessa ordem de apresentação. Cada tarefa possui quinze diferentes itens, de alocação aleatória pré-definida. Sete deles possuem um par de melodias idênticas entre si. Outros sete possuem um par de melodias diferentes, nas quais a alteração ocorre na altura de uma única nota da segunda melodia, segundo o aspecto alvo de avaliação no teste. Um item é estratégico, com diferença discrepante em várias notas da segunda melodia. O seu erro invalida toda a tarefa, uma vez que se destina a avaliar se o sujeito se encontra atento à realização do teste, e não responde de modo aleatório. Em cada item o participante foi orientado a julgar se as melodias eram idênticas ou se há alguma diferença.

ii) *Testes de organização temporal*: Consistem em dois testes, que avaliam a percepção do ritmo e da métrica. O primeiro é organizado da mesma maneira que os testes de organização melódica: possui quinze diferentes itens, sendo sete deles com pares de melodias idênticas entre si e outros sete com pares de melodias diferentes, além de um item estratégico. No entanto, a alteração presente na segunda melodia dos pares diferentes ocorre na duração (valor) de duas notas adjacentes, e não na altura de uma das notas, como ocorre nos testes de organização melódica.

A tarefa que avaliou o processamento da métrica tem organização diferente das demais. Ela possui 14 itens, constituídos por melodias acompanhadas de harmonia, dentre as quais uma metade está em métrica binária e a outra metade em métrica ternária, dispostas de modo aleatório. Nesse teste foi pedido aos participantes para categorizarem as sequências musicais como marcha ou valsa, referentes à métrica binária ou ternária, respectivamente. Considerando a pouca familiaridade da nossa cultura com os ritmos de valsa e marcha, os indivíduos eram instruídos sobre os dois ritmos, conforme os compassos binários e ternários.

iii) *Teste de reconhecimento de frases musicais*: Destinou-se à avaliação da memória musical. Foram apresentadas quatorze melodias, dentre as quais sete foram tocadas ao longo do teste, como itens das tarefas anteriores, e outras sete não. As novas melodias possuíam o mesmo padrão ocidental de composição das demais, também com timbre de piano. Os participantes foram orientados a responder “sim” ou “não”, conforme reconheçam ou não a melodia.

Como objeto de análise no presente estudo, foi considerada uma quarta categoria, composta pelos três testes de percepção melódica, e pelo primeiro teste de percepção rítmica, devido à

similaridade dos seus construtos, e pela combinação, embora desproporcional, dos dois principais domínios da percepção musical, melodia (3 tarefas) e ritmo (1 tarefa).

As respostas dos testes foram registradas pelo próprio sujeito em um formulário padronizado. Antes da realização de cada tarefa, foram dadas todas as instruções para a sua execução, padronizadas conforme o protocolo de avaliação. Em seguida foram apresentados os itens de exemplo - quatro no teste “métrica” e dois nos demais - que foram repetidos até a percepção satisfatória da tarefa a ser realizada.

As avaliações foram realizadas em uma sala com tratamento acústico e com controle da temperatura ambiente. Os estímulos sonoros foram apresentados através de fones de ouvido com abafadores, com ajuste da intensidade sonora em um nível confortável para os sujeitos, monitorado pelo examinador. Essas medidas visaram reduzir a interferência de estímulos externos e o desconforto durante o exame.

4.5.5 Avaliação eletrofisiológica da audição: Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência (PEALL)

4.5.5.1 Mismatch Negativity (MMN)

O registro dos potenciais evocados auditivos foi realizado mediante à captação e processamento dos potenciais elétricos obtidos pela eletroencefalografia, através do aparelho ICS Chartr EP 200 System, tipo 1073, da GN Otometrics, conectado via cabo USB a um computador. A captura dos potenciais elétricos foi feita por 2 canais, através do posicionamento de dois eletrodos de referência nos lóbulos das orelhas (A1, em orelha esquerda; e A2, em orelha direita). O eletrodo ativo foi posicionado na posição Fpz, e o terra em Fp2, conforme o sistema internacional 10-20.

Foi mantida uma impedância inferior a 5kohms durante o exame para todos os eletrodos, bem como a diferença entre as impedâncias foi inferior a 3kohms. Os estímulos foram apresentados na intensidade de 70 dBnNA, de modo binaural, por fones de inserção. A janela de registro utilizada foi de 50ms anterior à estimulação e 500ms posterior à estimulação, e foram utilizados um filtro passa/baixo de 30Hz e um filtro passa/alto de 1Hz. O envelope utilizado para ambos os testes (temporal e espectral) foi o Blackman, com o intuito de minimizar efeitos indesejados, como vazamentos de frequência, melhorando assim a precisão espectral dos sinais. O número de estímulos apresentados foi de 500 em cada teste (400 estímulos padrão, 100 desviantes). Foram obtidos e analisados os registros dos dois canais, A1 e A2.

Os estímulos foram apresentados em blocos de estímulos acústicos idênticos (padrão, ou frequentes), que eram substituídos ocasionalmente, e em intervalos aleatórios, por estímulos acusticamente diferente (raros, ou desviantes), ambos na mesma intensidade. Os participantes foram orientados a simplesmente assistirem a um filme, sem se preocupar com os sons que iriam ouvir através dos fones. (COTA et al., 2018; GARRIDO et al., 2009)

Os paradigmas (diferenças entre os estímulos) escolhidos para o presente estudo foram relacionados à duração dos estímulos (temporal), e à frequência dos estímulos (espectral). O teste foi realizado em duas etapas, uma para cada paradigma.

O paradigma temporal foi definido pela diferença de duração dos estímulos, que tiveram a mesma frequência, de 1KHz. A configuração do paradigma foi feita mediante ao ajuste nos valores do período “platô” e da “rampa” dos estímulos, através do número de ciclos dos períodos (cada ciclo equivaleu a 1 milissegundo). Os estímulos frequentes tiveram duração de 50 ms, sendo 20 ciclos de rampa ascendente, 10 ciclos de platô e 20 ciclos de rampa descendente. Os estímulos raros tiveram duração de 120 ms, sendo 20 ciclos de rampa ascendente, 80 ciclos de platô e 20 ms de rampa descendente. O intervalo entre os estímulos foi regular, de 1,1 segundo. **(Figura 13)**

O paradigma espectral foi estabelecido pela diferença de frequência entre os estímulos padrão e desviantes, mantendo-se a mesma duração para ambos os estímulos **(Figura 13)**. As frequências utilizadas para cada um deles foram aproximadas a algumas notas musicais que constituem a escala musical temperada do sistema tonal ocidental, sendo optadas por aquelas que mais se aproximaram do Lá 5 (880 Hz) e do Si 5 (987,76Hz) do piano, que diferem em um tom. Esse valor é aproximadamente oito vezes maior do que a diferença de altura dos sons que as pessoas sem amusia congênita conseguem detectar, e seguramente maior do que a diferença que os amúsicos congênitos conseguem perceber (PERETZ, 2004; NAN et al., 2016; PFEIFER, 2015; YU et al., 2015)

O MMN foi identificado como um pico negativo após a deflexão N1, entre 100 e 250ms após a apresentação do estímulo desviante. Seu registro foi padronizado mediante a subtração do traçado correspondente aos estímulos raros menos o traçado correspondente aos estímulos padrões. (NÄÄTÄNEN et al., 2004; TERVANIEMI, 2000)

As variáveis do MMN estudadas foram a sua ocorrência, a latência e a amplitude. A latência foi aferida em milissegundos (ms), determinada pela diferença de tempo existente entre a

apresentação do estímulo e ponto mais negativo da curva negativa adicional. Em situações em que o MMN se mostrou trifásico (deflexão negativa, seguida de uma pequena curva positiva e outra deflexão negativa, foi considerado o ponto de deflexão proeminente, conforme a análise da sua morfologia, tanto na curva de subtração, como na curva correspondente ao estímulo raro. Em circunstâncias em que essa distinção visual não foi suficiente, foi considerado o ponto médio entre os dois vales das deflexões negativas. A amplitude foi determinada pela mensuração da diferença de voltagem, em uV, entre o ponto que marca o início da deflexão negativa e o seu vale (que corresponde à sua latência), definidos pelo examinador, e posteriormente aferidos pelo próprio software. (Figura 14). (BROSSI et al., 2007; TERVANIEMI, 2000)

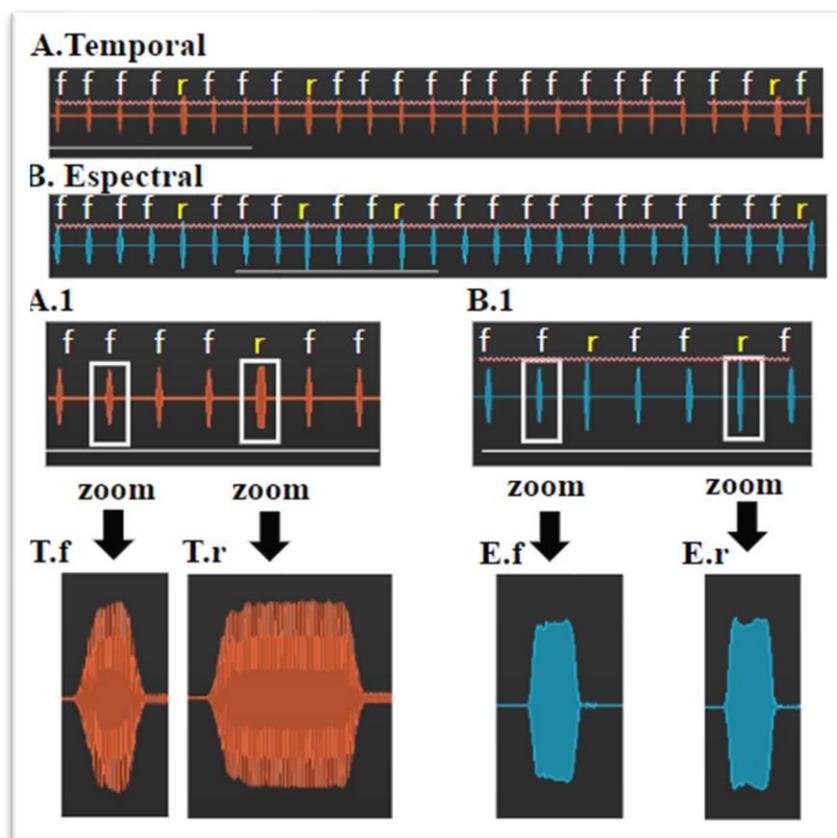


Figura 13. Fonograma do MMN

Fonograma correspondente a um fragmento de um bloco de estímulos frequentes e raros do paradigma temporal (A) e espectral (B). As letras “f”, em branco, sinalizam os estímulos frequentes, e as letras “r”, em amarelo, os estímulos raros. A1 e B1 simbolizam um zoom do fonograma, nos respectivos fragmentos. Os fonogramas correspondentes aos estímulos frequentes e raros, de cada paradigma (temporal e espectral) estão representados em T.f.: frequente do temporal; T.r.: raro do temporal; E.f. frequente do espectral; E.r: raro do espectral. Fonte: elaborado pelo próprio autor.

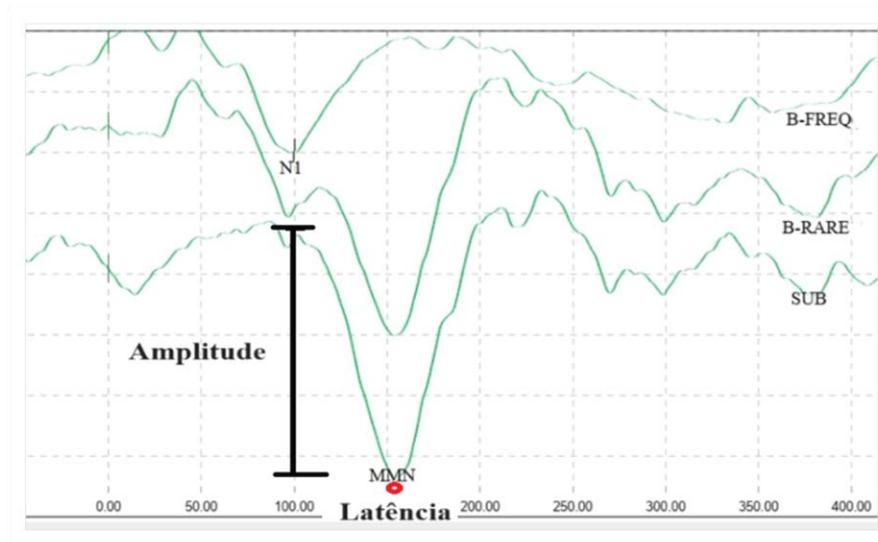


Figura 14. Amplitude e latência do MMN Fonte: banco de imagens do autor.

O complexo P1-N1-P2

Também foram analisados os potenciais evocados do complexo P1-N1-P2, que são gerados no córtex auditivo primário, e consistem em potenciais exógenos, devido à influência predominante das características físicas do estímulo, como intensidade, duração e frequência. (BURKARD, 2007)

O P1 e N1 foram identificados e analisados nas curvas correspondentes aos dois canais, A1 e A2, para ambos os estímulos (frequentemente e desviantes), em ambos os paradigmas (espectral e temporal), em torno de 50 a 100 ms para o P1, e em torno de 100 ms para o potencial N1. A amplitude entre os dois picos desses potenciais foi aferida, em uV.

O estímulo P2 foi identificado como uma onda positiva após N1, com ocorrência entre 150 ms e 250 ms, somente na curva correspondente aos estímulos frequentes, devido à interferência provocada nesse potencial na curva desviante pela ocorrência do MMN, quando presente em período de latência que se sobrepõe ao período de ocorrência do P2.

4.5.6 Bateria de testes de avaliação neuropsicológica

4.5.6.1 Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence – WASI: WASI (versão reduzida): O instrumento foi utilizado com o objetivo de aferir o funcionamento intelectual, através de processos de inteligência cristalizada, medida pelo QI verbal e pela inteligência fluida, com o

QI executivo. Para essa amostra foi usada a versão reduzida. Ou seja, avaliação dos subtestes vocabulário, raciocínio matricial e inteligência. (WECHSLER, 2002, 2004)

4.5.6.2 Teste dos Cinco Dígitos (*Five Digits Test* – FDT): O teste avalia a velocidade de processamento, funções executivas e a atenção. Possui quatro etapas, realizadas por meio de um caderno de estímulos, acompanhadas de dois índices executivos (Inibição e Flexibilidade). Antes de cada etapa existe uma página de treino, para identificar se o participante compreendeu as instruções. Cada etapa do teste é cronometrada e quanto mais rápida for execução da tarefa, com as devidas correções referentes aos erros, melhor será considerado o desempenho do avaliado. (PAULA et al., 2013)

A primeira e a segunda etapas, denominadas “Leitura” e “Contagem”, consistem em operações básicas e não requerem grande esforço intencional por parte do indivíduo, servindo como estimativa do funcionamento dos processos atencionais automáticos do sujeito e da sua velocidade de processamento. Na etapa “Leitura”, o sujeito deve nomear os números que aparecem dentro de cada quadrado da página. Os dígitos são apresentados em quantidades que correspondem exatamente a seus valores, e nela o indivíduo deve reconhecer e nomear um dos números. Já na fase “Contagem” são apresentados grupos de um a cinco asteriscos, e o indivíduo deve reconhecer o “conjunto” e contar o número de asteriscos existentes. (PAULA et al., 2013)

Já a terceira etapa, denominada “Escolha”, o indivíduo deve executar ações controladas e conscientes relacionadas a um nível superior de recursos cognitivos. Nessa fase ele deve inibir a leitura dos números apresentados e dizer quantos números existem em cada estímulo, apresentados dessa vez de forma incongruente. Por exemplo, quando o sujeito encontra 2-2-2, deve dizer “três”, ou quando encontra 1-1-1-1, deve dizer “quatro”. (PAULA et al., 2013)

Na última etapa, denominada “Alternância”, um de cada cinco grupos de dígitos é delimitado por uma borda mais grossa. Nesses estímulos, é ordenado ao indivíduo que alterne entre duas operações, contando 80% dos itens (como em Escolha), mas quebrando essa rotina nos estímulos com a borda mais grossa, devendo ele apenas ler um dos números (como em Leitura). A adição desse processo reduz a automatização das rotinas atencionais controladas e aumenta a demanda executiva do teste, sobretudo para o mecanismo de “flexibilidade cognitiva”. (PAULA et al., 2013)

4.5.6.3 Span de Dígitos: Consiste em um subteste das escalas de inteligência para adultos e crianças, com os objetivos de se avaliar a atenção, a memória de curto prazo e de trabalho, através da reprodução de sequências numéricas. A aplicação do teste consiste em duas partes. Na primeira, o participante é solicitado a reproduzir uma sequência numérica, na mesma ordem em que foi dita – *Ordem Direta*, e, na segunda, *Ordem Inversa*, ele deve dizer os números na ordem inversa à que foi dita. A interrupção do teste acontece quando o participante comete dois erros em uma sequência com o mesmo tamanho. A correção do teste é feita com a amplitude “quantidade” de itens que o sujeito consegue guardar e reproduzir. (MALLOY-DINIZ et al., 2008)

4.5.6.4 Fluência Verbal Alternada - Switching verbal fluency test (SVFT)

O teste avalia a flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho e a velocidade de processamento. Os participantes têm que dizer, em um minuto, a maior quantidade de itens que conseguirem, sem repetir, sobre determinados temas, em três etapas. Na primeira, os participantes devem dizer a maior quantidade de nomes de animais que conseguirem se lembrar; na segunda etapa, são pedidos os nomes de frutas. Na etapa final é pedido aos participantes que digam, em sequência, que o nome de um animal é uma fruta, nessa ordem, formando pares, sem repetir. Cabe ressaltar que, para a correção do teste os itens repetidos e os erros são desconsiderados e avaliados apenas de forma qualitativa. Cada item correto é computado como um acerto, portanto quanto maior é o número de acertos, maior é o escore no teste e o desempenho do participante. (MALLOY-DINIZ et al., 2008)

4.5.6.5 Teste Cubos de Corsi: avalia a memória operacional visuoespacial. Ele é aplicado com o auxílio de uma superfície retangular de madeira, sobre a qual existem nove cubos. O avaliador toca na parte superior de alguns cubos, utilizando uma ordem sequencial previamente estabelecida. Após a conclusão de cada sequência, o participante deve, assim como o avaliador, tocar na parte superior dos cubos, repetindo a sequência. O número de itens aumenta progressivamente, começando com séries de dois e terminando com séries de nove cubos. A tarefa possui duas ordens: a direta, na qual o participante repete a mesma sequência que o avaliador realizou, e a ordem inversa, na qual o participante faz a sequência com a ordem inversa que o avaliador executou. (PAULA et al., 2016)

4.5.6.6 Teste dos Cinco Pontos: O teste é utilizado na avaliação de funções executivas, de forma a mensurar a capacidade de iniciar e sustentar a produtividade mental e os níveis de automonitoramento. A sua execução envolve a memória operacional visuoespacial, o controle

inibitório e a flexibilidade cognitiva. Nele, o sujeito avaliado recebe folhas de papel com 40 quadrados, cada um composto por um padrão fixo de cinco pontos dispostos simetricamente. O sujeito deve produzir o maior número possível de desenhos diferentes, conectando os pontos de cada quadrado com uma ou mais linhas retas em dois minutos. Repetições de desenhos (erros perseverativos) e a produção de desenhos com linhas sem conexão dos pontos (violações de regras) são consideradas como erros. O número de desenhos únicos e o número de erros perseverativos e violações de regras foram pontuados e ao final foi calculado o escore de acertos no teste. (TUCHA et al., 2012)

4.5.6.7 Attention Network Test (ANT)

O ANT consiste em uma tarefa computadorizada de avaliação das funções executivas e da atenção, especialmente o estado de alerta, a orientação e o controle inibitório. O teste é realizado em computador, e após receberem as instruções para a realização do teste, os participantes passam por uma etapa de treinamento. Ao centro da tela do computador, é apresentada uma seta de destino central, apontando para a esquerda ou para a direita, os participantes devem indicar a sua direção, com um clique sobre o botão direito ou esquerdo do mouse. A seta de destino pode ser flanqueada por traços neutros, dispostos como barras horizontais; por setas congruentes, que apontam na mesma direção que a seta central; ou incongruentes, que apontam na direção oposta ao alvo. O participante é instruído a responder qual é a direção da seta central, o mais rápido possível. (**Figura 15**) (ARORA et al., 2020)

No teste, a seta central também pode ser precedida por diferentes pistas de aviso: sem pista; pista central (ponto de fixação central); pista dupla (acima e abaixo do ponto de fixação central); e pista espacial (acima ou abaixo, indicando a localização do alvo subsequente). Todas as pistas são apresentadas aleatoriamente. (**Figura 15**) (ARORA et al., 2020)

A partir do tempo de resposta em cada uma das condições acima descritas, assim como pela acurácia, são estimadas as aferições da capacidade de manter o estado de “Alerta” para responder rapidamente aos estímulos visuais. (ARORA et al., 2020)

O estado de “Orientação” espacial também é aferido, e se relaciona com a capacidade de atenção seletiva. Para ambos os domínios, estado de alerta e orientação, quanto menor é o escore computado, melhor é o desempenho dessas funções no teste. (ARORA et al., 2020)

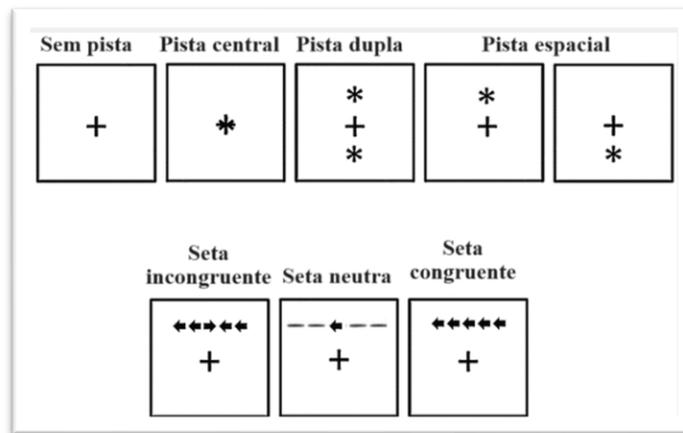


Figura 15. Teste ANT.

As pistas correspondem aos asteriscos que antecedem o surgimento da seta. As setas marginais podem ser congruentes ou incongruentes em relação à seta central, ou a condição pode ser neutra (sem setas marginais). (ARORA et al., 2020)

Já o componente de “Conflito” do ANT explora a capacidade do participante de inibir respostas automáticas e controlar impulsos diante de estímulos conflitantes, o que se relaciona com a função de controle inibitório relacionada à atenção. Quanto maior é o valor aferido nessa categoria, melhor é o resultado. (ARORA et al., 2020)

O tempo médio, descrito como “*meanRT*”, se relaciona com o tempo médio necessário para os participantes responderem a todos os estímulos apresentados durante o teste, independentes se as respostas foram corretas ou não. Nesse caso, quanto menor é o valor computado pelo programa, melhor é o desempenho no teste. (ARORA et al., 2020)

E por fim, a precisão das respostas também é aferida como “Acurácia”, que corresponde ao valor percentual da taxa de respostas corretas. (ARORA et al., 2020)

4.6 Intervenção: Práticas musicais sistemáticas

A fase de intervenção musical teve duração de 24 semanas, nas duas fases do estudo, e consistiu em encontros semanais, com duração aproximada de 2 horas, aproximadamente, geralmente aos sábados.

A intervenção foi dividida em duas fases. A primeira delas, com duração de seis semanas, consistiu na fase inicial de musicalização, na qual foram feitas atividades que envolviam atividades de musicalização em conjunto, com todos os participantes do estudo, por 60 minutos, seguidas de um intervalo de 20 minutos. No segundo momento era realizada a aula com os respectivos instrumentos ou canto. Os instrumentos escolhidos pelos voluntários foram: violão,

teclado, percussão, flauta doce e violino. Após cada aula eram propostas atividades musicais para serem realizadas em casa ao longo da semana.

A partir do segundo mês, as aulas dos respectivos instrumentos ou do canto foram realizadas durante os primeiros 60 minutos, seguida de um intervalo de 20 minutos. Após esse intervalo, eram realizadas a prática musical em conjunto, com um repertório escolhido pelos próprios voluntários da pesquisa, com duração de aproximadamente 60 minutos.

O modelo da intervenção musical, especialmente para a fase inicial de musicalização, levou em consideração algumas particularidades da amostra, especialmente os déficits em percepção musical, tanto rítmicos como melódicos, que são frequentes na NF1 (COTA et al., 2018), e os demais déficits cognitivos, que geralmente comprometem os processos de aprendizagem, e implicam na necessidade de se adaptar a didática musical (MAHAJNAH et al., 2001).

O ponto de partida para o construto do método adaptado para a amostra deste estudo foi o método musical “Eurythmics”, (HALL, 1920) proposto por Emile Jacques-Dalcroze (1865-1950), que considerava o aprendizado musical como uma experiência de vivência corporal. As práticas iniciais da musicalização foram previamente estruturadas para que a atividade proporcionasse aos participantes uma vivência musical multifacetada e social, e com enfoque no desenvolvimento da conscientização rítmica através do próprio corpo, utilizando também o método “O passo”. Esse método, elaborado pelo brasileiro Lucas Ciavatta, em 1996, também entende o fazer musical como um fenômeno indissociável do corpo, da imaginação, do grupo e da cultura. (MACHADO, 2019)

O plano de desenvolvimento da percepção rítmica e melódica se fez através de jogos e brincadeiras musicais, que envolviam quase sempre outras funções cognitivas, como a coordenação motora, a flexibilidade cognitiva, a linguagem, a função visuoespacial, a ordenação temporal, o controle inibitório e a socialização, por meio da combinação das atividades musicais com pistas visuais e verbais, atreladas à divisão das células rítmicas, incluindo a associação a diferentes cores, sílabas e notações musicais, sempre com uma referência auditiva do pulso durante a atividade.

As práticas com os voluntários eram ministradas e supervisionadas por dois educadores musicais, pelo autor do presente estudo, e por quatro alunas de iniciação científica, selecionadas

conforme as suas habilidades musicais, com pelo menos dois anos de estudo prévio em música, formal ou informal. Todos foram capacitados e treinados para a aplicação da intervenção.

O educador musical responsável pelo planejamento e organização das estratégias desta intervenção, a descreveu em sua monografia de TCC, conforme dois fragmentos citados abaixo:

“No primeiro contato com os adolescentes, o autor propôs alguns jogos musicais para que pudessem se apresentar uns aos outros. Era necessário começar a criar um laço afetivo com eles, pois, como já foi evidenciado anteriormente, é característica na NF1 a dificuldade de socialização, e como as aulas aconteciam em grupo, fazia-se necessário esses jogos de interação. Também foram aplicados jogos musicais, com o propósito de explorar os benefícios do treinamento musical em “áreas que a música pode auxiliar: atenção, concentração, lateralidade, e memória dos indivíduos.” (...) “Em um dos exercícios criado pelo educador musical Uirá Kuhlmann (2018), ministrado em um curso de introdução aos jogos musicais, o professor utilizava bambolês para marcar no chão uma fórmula de compasso 4/4 (quatro tempos), tendo dois compassos (oito tempos). Neste exercício seriam utilizadas três palavras, com uma, duas e quatro sílabas. O professor sugeriu que os alunos escolhessem três itens dentro do tema “panificadora” e eles escolheram as palavras: pão, bolo e salgadinho.”

“O professor conduziu o exercício pedindo aos jovens que andassem normalmente pelos bambolês enfileirados no chão, que tinha uma ordem de cor pré-definida (a cor azul, que representava o pão; a cor amarela, o bolo; e a cor vermelha, o salgadinho). O professor, em seguida, cantou com eles as palavras escolhidas dentro de uma métrica.” (SANTOS, 2019) (Figura 16)

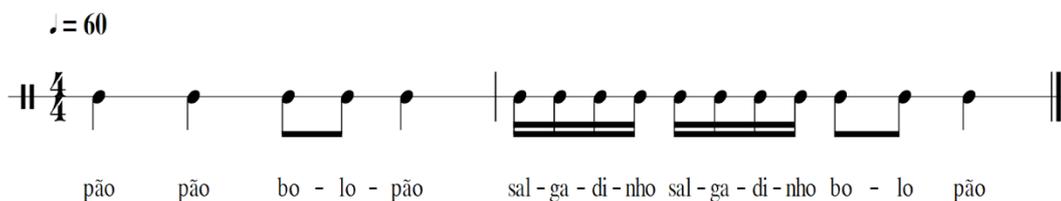


Figura 16. Notação rítmica da atividade com bambolês. (SANTOS, 2019)

Alguns jogos também exploravam a memória de curta duração e a flexibilidade cognitiva, de modo concomitante, como na sessão de apresentações pessoais, em que todos se posicionavam dispostos em roda, mantendo o pulso da música com o passo, coordenado com o lançar de uma bola de tênis para outro participante, dizendo, no quarto pulso de uma célula rítmica em compasso 4/4, o nome da pessoa dentro do tempo de uma semínima, no ritmo estabelecido pelo som musical ao fundo. A complexidade progredia, por exemplo, para o lançamento da bolinha para outro participante, mas precedido com o dizer do nome, também na quarta semínima, da pessoa para quem o participante com a bolinha desejava que a pessoa que a receberia lançasse na sequência.

A utilização dos tubos melódicos, conhecidos como *boomwhackers*, também foi explorada, visando tanto o desenvolvimento da compreensão melódica como a rítmica, atrelada à socialização e ao controle inibitório, uma vez que cada participante segurava um ou dois tubos,

correspondente a uma ou duas notas musicais específicas, que só poderiam ser tocadas no momento exato em que ocorriam na melodia da música escolhida.

Nesta fase inicial das atividades também foram usados, com frequência, instrumentos percussivos (por ex. tambores, claves, chocalhos) ou outros objetos sonoros (por ex. copos). O planejamento das aulas também foi moldado conforme a aprendizagem e as demandas do próprio grupo. Concomitante às atividades de musicalização, foram iniciadas as atividades com a prática em instrumento ou canto. **(Figura 17).**

Ao longo dos cinco meses adiante, a atividade de musicalização passou a ser substituída por prática musical em conjunto, mantendo-se as aulas com os instrumentos, em pequenos grupos. A prática em conjunto era feita com todos os participantes, geralmente no segundo momento da aula, com um repertório escolhido por eles mesmos. Ao término da fase piloto, os voluntários realizaram uma apresentação musical na reunião de confraternização da Associação Mineira de Neurofibromatoses, em dezembro de 2019 **(Figura 18).**



Figura 17. Aulas de musicalização e de treinamento musical.
Fotografias de algumas sessões de musicalização e aulas de música.



Figura 18. Prática musical em conjunto e apresentação musical.

Fotografias retiradas em uma aula de prática musical em conjunto (canto superior esquerdo) e da apresentação da banda *Não Falta 1* (canto inferior esquerdo e foto da direita) na confraternização da AMANF, em dezembro de 2019. A banda é constituída pelos voluntários da pesquisa e pelo pesquisador responsável).

4.7 Análise estatística

Os dados coletados em ambas as fases foram tabulados e analisados de forma descritiva para a caracterização da amostra quanto a idade, sexo e Quociente Intelectual (QI). As variáveis dependentes foram classificadas como categóricas (qualitativas), ou como numéricas (quantitativas). Foram avaliadas a forma da distribuição desses e dos dados das demais variáveis de estudo, correspondentes aos testes de avaliação do comportamental do processamento auditivo e do processamento musical; aos testes de avaliação neuropsicológica; e aos testes de avaliação eletrofisiológica da audição. As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de medidas de dispersão (desvio padrão), assim como em relação ao padrão distribuição dos dados (simétrico ou assimétrico).

Para as análises de correlação entre as variáveis quantitativas, foram realizados testes com os dados coletados somente na fase pré-intervenção, de todos os participantes do estudo que completaram a maior parte dos testes dessa etapa (25 sujeitos) por meio do coeficiente de correlação de Pearson, para as variáveis com distribuição simétrica, e o coeficiente de Spearman, para as variáveis com distribuição assimétrica (somente para a variável correspondente à latência do MMM temporal) (CORDER, 2014). Para ambos os testes foram estimados a força e a direção da associação entre as variáveis, assim como a sua significância estatística, assumida como $p < 0,05$. O coeficiente de correlação foi representado nos resultados pela letra “r”, e com valor entre -1 a +1, que definiu a direção e a magnitude da correlação. Quanto mais distante do zero era o valor desse coeficiente, mais forte foi considerada a relação

entre as variáveis. Os valores entre 0 e 0,3 (ou 0 e -0,3) foram considerados como desprezíveis; entre 0,31 e 0,5 (ou -0,31 e -0,5), como correlações fracas; entre 0,51 e 0,7 (ou -0,51 e -0,7), como moderadas; entre 0,71 e 0,9 (ou -0,71 e 0,9), como correlações fortes; e $> 0,9$ (ou $< -0,9$) como muito fortes. (MULAKA, 2012)

Foram analisados os efeitos decorrentes do treinamento musical nos participantes que completaram todas as etapas (20 participantes), que foi definida como a variável categórica independente do estudo, por meio do teste ANOVA, para a análise da ocorrência de variação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre as médias dos dados das variáveis numéricas coletados na fase pré e pós-intervenção (não entraram nessa análise as variáveis idade e QI). O valor de significância estatística assumido foi $p < 0,05$. O coeficiente Eta^2 foi obtido a partir dessas análises, e utilizado para avaliar a magnitude do efeito da intervenção, que foi considerado baixo, quando teve valor inferior a 0,1; moderado, quando teve o valor entre 0,1 e 0,25; e alto, quando o valor foi maior que 0,25. (MISHRA et al., 2019)

Para se investigar a interferência de outras variáveis categóricas no efeito da intervenção, entre as fases pré- e pós-intervenção, nas principais variáveis de interesse do estudo, foram realizadas análises em diferentes subgrupos, conforme a relevância teórica sobre a potencial influência nos resultados da intervenção. Em relação à idade, os voluntários foram categorizados como adolescentes ou adultos; e quanto ao sexo, como feminino e masculino.

Para a variável QI, os voluntários foram categorizados em três grupos, sendo um deles com QI igual ou superior a 88, equivalente ao valor inferior da faixa de QI médio da população do Brasil (FERNANDEZ, 2001); e outros dois grupos categorizados a partir do valor da mediana do QI da amostra, agrupados como com QI inferior ou superior ao valor da mediana.

Também foi considerado o fator “assiduidade” nas aulas, sendo um grupo classificado como com “assiduidade satisfatória” (com pelo menos 70% de presença nas atividades), e outro grupo com “assiduidade insatisfatória”, cujo valor de frequência foi abaixo de 70%.

Por fim, também foi analisado o efeito do grau de percepção musical dos sujeitos, aferido antes do início da intervenção, para o qual foram categorizados como amúscos (com ponto de corte na MBEA total igual ou inferior a 62, definido por 2 SD abaixo da média estimada em pessoas sem NF1) (COTA et al., 2018) e como não amúscos, com valor do escore total da MBEA superior a 62.

Os softwares utilizados para essas análises foram o R (versão 3.6.2) e o SPSS statistics19–IBM.

5. RESULTADOS

5.1 Análise descritiva

Dos 25 voluntários convidados para a pesquisa, 20 concluíram todas as etapas (seis na fase piloto e 14 na fase principal). Dos cinco convidados que desistiram, dois eram da fase piloto. Os outros três desistentes haviam sido convidados para a fase principal: dois deles desistiram imediatamente antes do início da etapa de intervenção, e um deles desistiu logo após a 3ª sessão de musicalização. Um sujeito que havia sido alocado na fase piloto desistiu logo no início das sessões de musicalização, mas retornou à pesquisa no grupo correspondente à fase principal, e concluiu todas as etapas desta fase (**Figura 19**). Os motivos das desistências foram: indisponibilidade de horário para as atividades musicais da intervenção (para dois sujeitos, sendo um da fase piloto e um da fase principal); dificuldades logísticas pela distância da residência e o local das atividades (um, da fase piloto); mudança de cidade (um, da fase principal); motivo não informado (um, da fase principal).

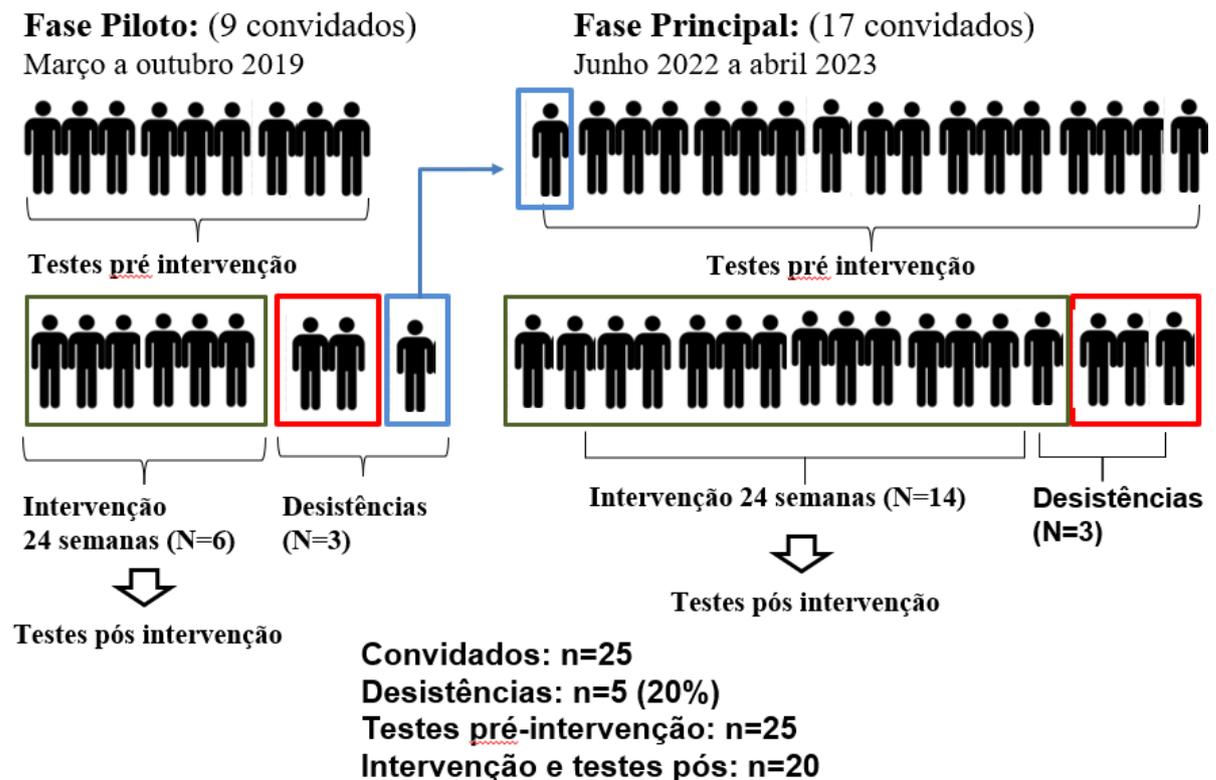


Figura 19. Fluxograma da amostra

Em verde estão destacados os sujeitos que concluíram todas as etapas de cada fase; em vermelho aqueles que desistiram; em azul o voluntário que desistiu na fase piloto, mas desejou participar da fase principal.

Houve predomínio de participantes do sexo feminino nas duas fases, e a média de idade dos participantes que concluíram pelo menos a etapa de testes pré-intervenção foi de 17,13 anos (15,33 anos para o grupo da fase piloto; 17,76 anos para a fase principal). Dentre os participantes que concluíram todas as etapas do grupo piloto (testes pré-intervenção, intervenção e testes pós-intervenção), todos eram adolescentes, com idade entre 13 e 17 anos. Na fase principal, oito (53%) eram adolescentes, com idade entre 14 e 18 anos, e seis eram adultos jovens, com idade entre maior que 18 anos, com máximo em 24 anos. A média de idade dos indivíduos que concluíram todas as etapas do estudo, para ambas as fases agrupadas, foi de 16,13 anos. **(Tabela 1).**

O valor médio do QI dos participantes que concluíram pelo menos a primeira fase dos testes foi igual a 84, sendo 87,7 no grupo de participantes da fase piloto, e 83,3 na fase principal. A mediana do QI para as duas fases, analisadas em conjunto, foi igual a 82,5. Dos dez participantes que tiveram QI superior a 82,5, 50% (cinco), metade tiveram QI entre 82 e 87, e a outra metade QI superior a 87. **(Tabela 1 e Figura 20)**

Fase	Idade						Sexo		QI				
	N	M	SD	Min	Max	P50	Fem	Masc	M	SD	Min	Max	P50
Piloto	6	15,3	1,6	13	17	15,5	4 (67%)	2 (33%)	87,7	8,1	73,0	96,0	89,0
Principal	17	17,8	2,8	14	25	16,5	11 (65%)	6 (35%)	83,0	15,0	60,0	127,0	81,0
Piloto + Principal ¹	23	17,1	3,3	13	25	16,0	15 (65%)	8 (35%)	84,0	13,2	60,0	127,0	82,5
Piloto + Principal ²	20	16,1	2,6	13	24	16,0	13 (65%)	7 (35%)	82,6	10,9	60,0	106,0	83,0

Tabela 1. Dados descritivos para idade, sexo e Q.I.

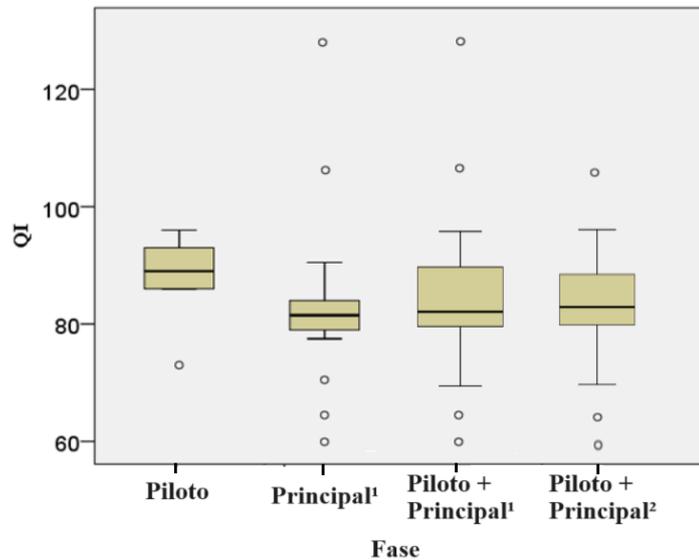


Figura 20. Diferenças de QI para os grupos correspondentes a cada fase.

1: Referente à amostra total, incluindo os pacientes que desistiram da fase principal, e que realizaram a coleta de dados pré-intervenção. 2: Referente à amostra total, sem os pacientes que desistiram na fase principal.

5.2 Análise do efeito da intervenção musical nos testes comportamentais

5.2.1 Análise do efeito no processamento musical

Foi realizada a análise dos dados correspondentes a todas as variáveis aferidas da MBEA, nas etapas pré- e pós-intervenção, em todas as fases: piloto (Pt), principal (Pp), e para as duas fases em conjunto (PtPp). A partir dos dados apresentados na **Tabela 2**, constatamos que houve elevação em todas as médias dos escores da MBEA, em todas as fases, analisadas isoladamente ou em conjunto. Essa variação foi estatisticamente significativa para o teste de memória musical, com força do efeito considerada alta, isoladamente na fase piloto ($p=0,02$; $Eta^2=0,424$). Na fase principal foi observado um efeito de moderada magnitude para as Tarefas 1- 4 da MBEA, assim como para as tarefas de percepção melódica ($p=0,085$; $Eta^2 0,110$ e $p=0,073$; $0,119$, respectivamente).

A partir dos dados apresentados na **Tabela 2**, pode ser observado um aumento das médias nos escores de todos os testes da MBEA, nos grupos correspondentes a cada fase, analisados tanto isoladamente como em conjunto. Contudo, houve variação estatisticamente significativa somente para o teste de memória musical, com alta magnitude de efeito, isoladamente no grupo piloto ($p=0,02$; $Eta^2=0,424$), no qual também foi observado um efeito de moderada magnitude no escore global da MBEA). Isoladamente, no grupo principal, foi observado um efeito de

moderada magnitude para o grupo de Tarefas 1 a 4 da MBEA, assim como para as tarefas de percepção melódica (Eta^2 0,110 e 0,119, respectivamente).

À análise dos subgrupos, categorizados conforme a idade, sexo e média do QI (**Tabela 3**), assiduidade nas atividades musicais (**Tabela 4**) e nível de percepção musical (**Tabela 5**), foram observadas algumas diferenças em relação ao efeito da intervenção, em comparação aos efeitos encontrados na amostra total (**Tabela 2**).

A força do efeito da intervenção foi semelhante à análise por subgrupos do sexo masculino ($N=7$) e feminino ($N=13$). Já em relação à faixa etária, houve uma maior força do efeito da intervenção no grupo dos adolescentes ($N=14$), comparado ao grupo dos adultos ($N=6$), para as médias dos escores da MBEA total, das Tarefas 1-4 e das tarefas de percepção melódica. À análise nos subgrupos relacionados ao valor do QI, a força do efeito da intervenção foi superior no subgrupo com QI maior que 87 ($N=5$), principalmente em comparação ao subgrupo com QI inferior a 83 ($N=10$), tanto para a MBEA completa e para os seus subtestes Tarefas 1-4, percepção melódica e percepção rítmica. (**Tabela 3**).

Para a análise por subgrupo dos assíduos às atividades musicais ($N=17$), foi observada uma força maior da intervenção, comparando ao grupo total, para a bateria completa ($p=0,098$; $Eta^2=0,647$); para as tarefas 1-4 ($p=0,08$; Eta^2 0,461); para a percepção melódica ($p=0,049$; $Eta^2=0,486$); e para a percepção rítmica ($p=0,069$; Eta^2 0,717). (**Tabela 4**)

Quando a análise foi combinada para o grupo de adolescentes que foram assíduos ($N=11$), foram constatados efeitos da intervenção com maior significância estatística para as variáveis Tarefas 1-4 ($p=0,045$; $Eta^2=0,157$) e percepção melódica ($p=0,043$; 0,159). A análise entre os participantes não assíduos não foi realizada, considerando o número muito pequeno de sujeitos não assíduos (3 participantes). Quanto à presença ou não de amusia, a força do efeito da intervenção foi maior no subgrupo correspondente aos “amúsicos”, em Tarefas 1-4 ($P=0,043$; $Eta^2=0,148$) e percepção melódica ($P=0,025$; $Eta^2=0,179$) (**Tabela 5**).

Na bateria completa, a força da intervenção foi moderada ($Eta^2=0,164$), similar ao observado na amostra total, (**Tabela 2**) contudo o efeito foi estatisticamente significativo para essa variável no subgrupo com os amúsicos ($P=0,033$), diferente do que foi observado à análise da amostra total, em nenhuma das fases (piloto, $p=0,14$; principal, $p=0,135$). Entre os não amúsicos ($N=6$), não houve efeito com significância estatística. A força do efeito foi fraca em todas as variáveis, exceto para as tarefas 1-4, na qual se mostrou moderada ($Eta^2=0,238$) (**Tabela 5**).

MBEA e subtestes	Grupo	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Min	Max	Eta ²⁽²⁾	Sig ³
						L.Inf.	L.Sup.				
Bateria completa ⁴ (84 itens)	Pt	Pré	6	66,50	9,44	56,59	76,41	57	81	0,205	0,14
		Pós		73,83	6,01	67,52	80,14	66	80		
	Pp	Pré	14	53,21	8,30	48,42	58,01	39	66	0,080	0,135
		Pós		58,07	8,34	53,25	62,89	45	72		
	PtPp	Pré	20	57,20	10,47	52,30	62,10	39	81	0,069	0,101
		Pós		62,80	10,59	57,85	67,75	45	80		
Tarefas (1-4) ⁵ (56 itens)	Pt	Pré	6	45,33	7,74	37,21	53,45	36	53	0,093	0,335
		Pós		49,17	5,12	43,80	54,53	41	54		
	Pp	Pré	14	35,93	5,92	32,51	39,34	27	48	0,110	0,085
		Pós		40,79	8,25	36,02	45,55	29	52		
	PtPp	Pré	20	38,75	7,70	35,15	42,35	27	53	0,078	0,080
		Pós		43,30	8,30	39,41	47,19	29	54		
Percepção Melódica ⁶ (36 itens)	Pt	Pré	6	33,50	5,99	27,21	39,79	25	39	0,099	0,318
		Pós		36,67	4,32	32,13	41,20	30	41		
	Pp	Pré	14	25,43	4,47	22,85	28,01	17	35	0,119	0,073
		Pós		29,07	5,76	25,75	32,40	22	39		
	PtPp	Pré	20	27,85	6,12	24,98	30,72	17	39	0,076	0,840
		Pós		31,35	6,35	28,38	34,32	22	41		
Percepção Rítmica ⁷ (28 itens)	Pt	Pré	20	19,83	4,22	15,41	24,26	16	28	0,192	0,154
		Pós		22,83	2,23	20,49	25,17	20	26		
	Pp	Pré	14	17,29	3,97	14,99	19,58	12	23	0,010	0,620
		Pós		18,00	3,55	15,95	20,05	12	26		
	PtPp	Pré	20	18,05	4,11	16,13	19,97	12	28	0,031	0,275
		Pós		19,45	3,89	17,63	21,27	12	26		
Tarefa de percepção métrica ⁸ (14 itens)	Pt	Pré	6	8,17	2,99	5,02	11,31	6	14	0,107	0,300
		Pós		9,83	2,23	7,49	12,17	7	13		
	Pp	Pré	14	6,86	2,97	5,24	8,47	3	11	0,270	0,891
		Pós		7,00	2,66	5,46	8,54	3	13		
	PtPp	Pré	20	7,25	2,84	5,92	8,58	3	14	0,001	0,507
		Pós		7,85	2,81	6,53	9,17	3	14		
Tarefa de memória ⁹ (14 itens)	Pt	Pré	6	13,17	0,75	12,38	13,96	12	14	0,424	0,022
		Pós		14,00	0,00	14,00	14,00	14	14		
	Pp	Pré	14	10,57	2,56	9,09	12,05	5	14	0,009	0,628
		Pós		11,00	2,04	9,82	12,18	7	14		
	PtPp	Pré	20	11,35	2,48	10,19	12,51	5	14	0,014	0,462
		Pós		11,90	2,20	10,87	12,93	7	14		

Tabela 2. Efeito da intervenção no processamento musical. Entre parênteses, na primeira coluna, estão descritos os escores totais de cada tarefa ou grupo de tarefas da MBEA. 1: Grupos referentes às fases do estudo: Pt=Piloto; Pp: Principal; PtPp: amostra total, sem os desistentes; 2: coeficiente relacionado à força do efeito da intervenção; 3: valor de significância estatística (p-valor). 4: todos os testes da MBEA; 5: todas as tarefas de percepção melódica somadas à primeira tarefa de percepção rítmica; 6: somente as tarefas de percepção melódica; 7: duas tarefas de percepção rítmica; 8: segunda tarefa da percepção rítmica, isoladamente; 9: tarefa única de avaliação da memória musical.

MBEA	Faixa etária				Sexo				QI ¹				QI ¹			
	<18 (N=14)		>17 (N=6)		Fem (N=13)		Masc (N=7)		<83 (N=10)		>82 (N=10)		<88 (N=15)		>87 (N=5)	
	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³														
Completa ⁴	0,10	0,10	0,05	0,47	0,07	0,19	0,08	0,34	0,07	0,26	0,11	0,16	0,06	0,19	0,14	0,29
(1-4) ⁵	0,14	0,10	0,03	0,38	0,09	0,14	0,06	0,39	0,05	0,33	0,18	0,06	0,07	0,17	0,14	0,25
Melódica ⁶	0,13	0,09	0,04	0,31	0,09	0,14	0,05	0,43	0,11	0,16	0,10	0,17	0,07	0,16	0,16	0,25
Rítmica ⁷	0,05	0,24	0,02	0,93	0,05	0,29	0,01	0,71	0,01	0,74	0,07	0,25	0,00	0,76	0,19	0,21
Métrica ⁸	0,02	0,46	0,06	0,90	0,00	0,87	0,08	0,75	0,00	0,52	0,01	0,64	0,04	0,72	0,22	0,62
Memória ⁹	0,00	0,63	0,00	0,49	0,02	0,53	0,01	0,34	0,02	0,86	0,03	0,49	0,01	0,30	0,03	0,17

Tabela 3. Força e significância da intervenção à análise conforme o sexo, idade e QI, para a percepção musical. 1: Aferido somente na fase pré-intervenção. 2: coeficiente do efeito da intervenção; 3: significância estatística (p-valor). 4: todos os testes da MBEA; 5: todas as tarefas de percepção melódica somadas à primeira tarefa de percepção rítmica; 6: somente as tarefas de percepção melódica; 7: duas tarefas de percepção rítmica; 8: segunda tarefa da percepção rítmica, isoladamente; 9: tarefa única de avaliação da memória musical.

MBEA e subtestes	Etapa	N	M	Sc. T ¹	SD	IC (95%)		Min	Max	Eta ²⁽²⁾	Sig ³
						Lim. Inf.	Lim. Sup.				
Bateria completa ⁴	Pré	17	59,11	84	11,36	53,63	64,58	39	81	,647	,098
	Pós		65,21								
Tarefas (1-4) ⁵	Pré	17	40,00	56	8,03	36,13	43,87	27	53	,461	,080
	Pós		45,37								
Percepção Melódica ⁶	Pré	17	28,68	36	6,57	25,52	31,85	17	39	,486	,049
	Pós		32,79								
Percepção Rítmica ⁷	Pré	17	18,74	28	4,31	16,66	20,81	12	28	,714	,069
	Pós		20,26								
Tarefa de métrica ⁸	Pré	17	7,53	14	2,70	6,14	8,92	3	14	,032	,314
	Pós		7,88								
Tarefa de memória ⁹	Pré	17	11,53	14	2,55	10,22	12,84	5	14	,012	,719
	Pós		12,06								

Tabela 4. Efeito da intervenção na percepção musical dos voluntários mais assíduos.

1: Referente ao valor bruto de escore na tarefa. 2: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 3: significância estatística (p-valor). 4: todos os testes da MBEA; 5: todas as tarefas de percepção melódica somadas à primeira tarefa de percepção rítmica; 6: somente as tarefas de percepção melódica; 7: duas tarefas de percepção rítmica; 8: segunda tarefa da percepção rítmica, isoladamente; 9: tarefa única de avaliação da memória musical.

MBEA	Etapa	Amúsicos (N=14)				Não amúsicos (N=6)			
		M	SD	Eta ²	Sig.	M	SD	Eta ²	Sig
Bateria completa	Pré	51,86	6,503	0,164	0,033	69,7	6,34	0,048	0,49
	Pós	58,71	9,327			72,3	6,62		
Tarefas (1-4)	Pré	34,79	4,742	0,148	0,043	48	4,47	0,238	0,111
	Pós	39,79	7,423			51,5	1,8		
Melodia	Pré	24,71	3,518	0,179	0,025	35,2	4,3	0,063	0,432
	Pós	28,86	5,489			37,2	4,1		
Ritmo	Pré	16,50	3,228	0,079	0,147	21,7	3,8	0,004	0,84
	Pós	18,29	3,099			22,2	4,4		
Métrica	Pré	10,64	2,499	0,040	0,310	13	1,55	0,002	0,93
	Pós	11,50	1,829			12,8	2,85		
Memória	Pré	6,64	2,373	0,027	0,406	8,67	3,6	0,002	0,881
	Pós	7,36	2,098			9	4,05		

Tabela 5. Efeito da intervenção nos subgrupos com e sem amusia.

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; Sig: significância estatística (p-valor).

Por meio de análise de regressão linear, as variáveis correspondentes a idade, sexo, QI e assiduidade interagiram de modo independente com os escores da MBEA melódica ($p=0,157$) exceto para o grupo que combinava o $QI < 82$ e a presença concomitante do diagnóstico de amusia ($p=0,002$) (**Figura 21 e Figura 22**).

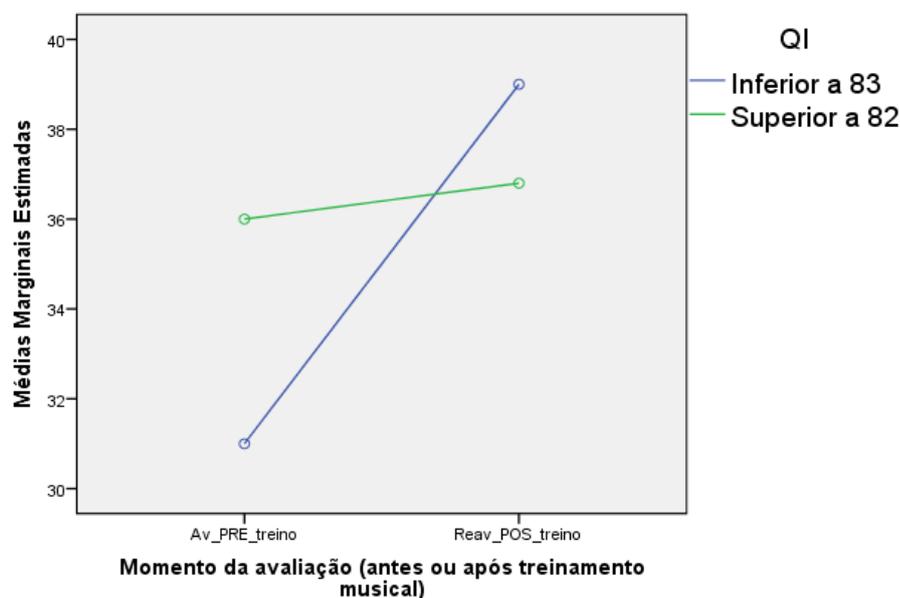


Figura 21. Variação da MBEA em análise combinada (QI < 83 e amúsicos)

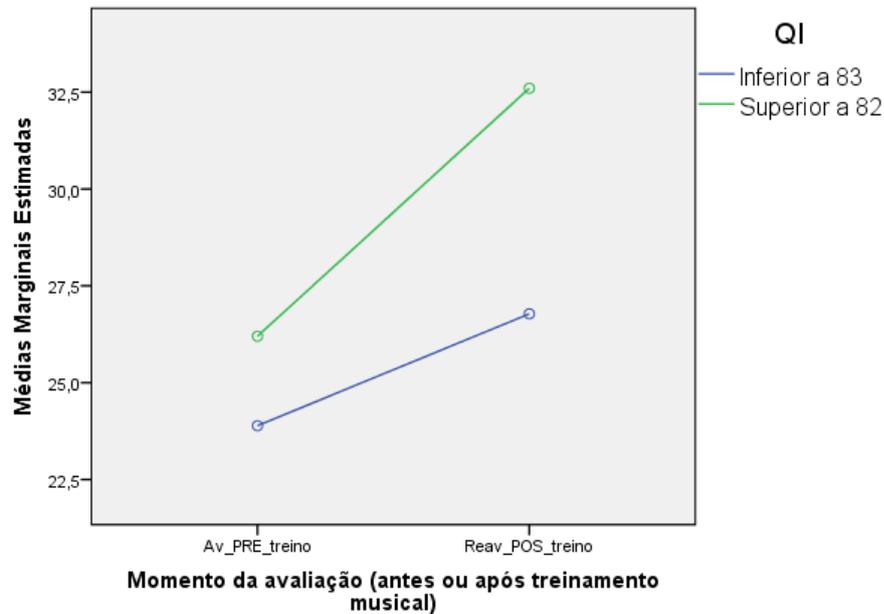


Figura 22. Variação da MBEA em análise combinada (QI<83 e não amúsicos)

5.2.2 Análise do efeito na avaliação comportamental processamento auditivo temporal (APAT)

Para o teste *Gaps In Noise* (GIN), houve um aumento estatisticamente significativo para a média referente ao escore do percentual de acertos para a orelha direita (GIN-OD%) ($p=0,017$; $Eta^2=0,149$). Contudo, esse mesmo efeito não foi observado para a orelha esquerda ($p=0,302$; $Eta^2=0,028$), embora o valor da média referente ao escore na fase pós-intervenção também tenha sido maior do que na fase pré-intervenção. (**Tabela 6**)

Para se investigar a diferença de homogeneidade da variância entre os diferentes grupos como possível fator a discrepância do efeito nos escores percentuais de acerto, ambas as variáveis (GIN OD% e OE%) foram analisadas através do teste W de Levene, sendo constatada uma homogeneidade muito inferior para a orelha esquerda ($W=0,581$), em comparação à encontrada para a orelha direita ($W=0,014$).

Para as médias dos valores de limiar de detecção dos gaps, houve uma redução na fase pós-intervenção, em comparação com a fase pré-intervenção, para ambas as orelhas, contudo sem significância estatística. (**Tabela 6**)

Testes	Fase	N	M ¹	SD	IC (95%)		Min	Max	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³
					L.inf	L.sup				
GIN	Escore OD (%)	Pré	51,11	13,13	45,07	57,03	20	71,7	0,149	0,017
		Pós	19*	62,46	14,72	54,09	68,42	25		
	Escore OE (%)	Pré	52,56	15,58	44,66	59,63	8,33	78,3	0,028	0,302
		Pós	20	57,73	15,59	51,16	65,12	28,3		
	Limiar OD (ms)	Pré	9,58	4,49	7,55	11,65	4	20	0,072	0,103
		Pós	19*	7,16	4,44	5,37	9,73	3		
	Limiar OE (ms)	Pré	8,75	3,95	6,90	10,60	5	20	0,007	0,605
		Pós	20	8,05	4,52	5,87	9,23	3		

Tabela 6. Efeito da intervenção no teste GIN.

1:Média; 2: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; Sig: significância estatística (p-valor).

Para o teste *Pitch Pattern Sequency* (PPS), não foi observado nenhum efeito estatisticamente significativo, para nenhuma das variáveis do teste. Houve, inclusive, uma redução discreta da média dos valores dos escores percentuais das médias para a ambas as orelhas na fase pós-intervenção, tendência que se manteve quando foram computadas as respostas inversas como corretas, exceto para o valor percentual de acertos para a orelha direita. (Tabela 7)

Testes	Fase	N	M ¹	SD	IC (95%)		Min	Max	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³
					L.inf	L.sup				
PPS	Escore OD (%)	Pré	63,58	33,14	48,07	79,09	10	100	0,001	0,992
		Pós	19*	63,48	29,99	49,45	77,51	0		
	Escore OE (%)	Pré	65,29	33,39	49,66	80,92	10	100	0,006	0,635
		Pós	20	60,42	30,86	45,97	74,87	10		
	OD (%) + inversões ⁴	Pré	69,10	27,83	56,07	82,13	10	100	0,013	0,480
		Pós	19*	74,75	21,91	64,49	85,00	26		
	OE (%) + inversões ⁴	Pré	71,00	29,39	57,25	84,75	10	100	0,001	0,994
		Pós	20	70,40	24,01	59,16	81,63	13,3		

Tabela 7. Efeito da intervenção nos escores do Pitch Pattern Sequence (PPS)

1:Média; 2: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 3: Sig: significância estatística (p-valor).

À análise por subgrupos, foi encontrado efeito semelhante ao que foi verificado na análise da MBEA, com a constatação de um efeito maior da intervenção no subgrupo dos adolescentes em algumas variáveis do GIN, com valor maior de significância estatística para o GIN OD% (p=0,009; Eta²0,236), assim como pela ocorrência de significância estatística para o efeito da

intervenção no limiar de detecção do GIN em orelha direita ($p=0,042$; $Eta^2=0,149$). Para os adultos, a intervenção se mostrou com efeito fraco, em todas as variáveis da APAT, e sem significância estatística. **(Tabela 8)**

Quanto ao sexo, não foi observada diferença na força do efeito da intervenção entre os sexos, sendo mantida como moderada para o escore de acertos do GIN, em orelha direita, assim como na análise da amostra total. **(Tabela 8)**

Em relação ao QI, foi observado maior efeito entre os participantes com QI superior a 82, sendo maior a força da intervenção para todas as variáveis do GIN, e com efeito estatisticamente significativo para o escore percentual do teste em orelha direita ($p=0,012$; $Eta^2=0,304$); para o limiar de detecção em orelha direita ($p=0,034$; $Eta^2=0,226$); e para o limiar de detecção em orelha esquerda ($p=0,029$; $Eta^2=0,238$). Para o subgrupo com $QI > 87$, a força do efeito da intervenção se mostrou ainda maior, e com maior significância estatística. **(Tabela 8)**

	Faixa etária				Sexo				QI						
	<18 (N=14)		>17 (N=6)		Fem (N=13)		Masc (N=7)		<83 (N=10)		>82 (N=10)		>87 (N=5)		
Testes de APAT ¹	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	
OD (%)	0,236	0,009	0,043	0,566	0,148	0,063	0,176	0,135	0,059	0,033	0,304	0,012	0,695	0,003	
GIN	OE (%)	0,084	0,134	0,001	0,941	0,031	0,387	0,024	0,600	0,001	0,904	0,226	0,034	0,652	0,005
	OD-Lim (ms)	0,149	0,042	0,005	0,853	0,071	0,207	0,082	0,319	0,018	0,600	0,238	0,029	0,687	0,003
	OE-Lim (ms)	0,109	0,086	0,025	0,623	0,001	0,937	0,096	0,280	0,006	0,741	0,160	0,080	0,224	0,167
PPS	OD (%)	0,001	0,916	0,002	0,884	0,001	0,882	0,004	0,839	0,010	0,682	0,013	0,636	0,013	0,750
	OE (%)	0,001	0,954	0,021	0,268	0,011	0,618	0,001	0,925	0,032	0,449	0,001	0,919	0,001	0,975
	OD (%) inv ⁴	0,003	0,784	0,072	0,339	0,012	0,593	0,017	0,661	0,001	0,873	0,049	0,346	0,050	0,533
	OE (%) inv ⁴	0,002	0,803	0,200	0,658	0,001	0,853	0,003	0,852	0,006	0,749	0,006	0,751	0,002	0,901

Tabela 8. Efeito da intervenção no processamento auditivo temporal, conforme faixa etária, sexo e QI. 1: Avaliação do Processamento Auditivo Central. 2: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 3: Sig: significância estatística (p -valor). 4: Percentual de acertos com inversões.

Em relação ao escore de acertos no GIN em orelha direita, a análise do subgrupo com os indivíduos com maior assiduidade na intervenção não evidenciou diferenças em relação à

análise feita com a amostra total, exceto pelo aumento da força do efeito para o limiar de detecção dos gaps em orelha direita ($p=0,066$; $Eta^2 0,112$). (**Tabela 9**)

Dentre os sujeitos classificados como amúsicos ($N=13$), os resultados também foram semelhantes àqueles obtidos à análise da amostra total. Contudo, para os que não tinham amusia ($N=7$), não foi constatada variação estatisticamente significativa para o escore percentual de acertos no GIN para a orelha direita, apesar da presença de efeito moderado da intervenção para essa variável ($p=0,303$; $Eta^2=0,105$). (**Tabela 9**)

Testes de APAT ¹	Assiduidade				Amusia				
	Assíd. (N=17)		N.As.(N=3)		Amus. (N=13)		N.Amus (N=7)		
	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	Eta ²⁽²⁾	Sig. ³	
GIN	OD (%)	0,151	0,031	–	–	0,175	0,034	0,105	0,303
	OE (%)	0,049	0,218	–	–	0,022	0,452	0,056	0,461
	OD-Lim	0,112	0,066	–	–	0,042	0,317	0,170	0,183
	OE-Lim	0,046	0,361	–	–	0,003	0,787	0,078	0,379
PPS	OD (%)	0,110	0,750	–	–	0,003	0,794	0,021	0,654
	OE (%)	0,027	0,503	–	–	0,009	0,637	0,002	0,880
	OD (%) inv ⁴	0,003	0,678	–	–	0,003	0,770	0,091	0,340
	OE (%) inv ⁴	0,015	0,843	–	–	0,001	0,957	0,001	0,943

Tabela 9: Efeito da intervenção na APAT conforme assiduidade e diagnóstico de amusia. Assid: Assíduos; N.As: Não assíduos; Amus: amúsicos; N.Amus: Não amúsicos. 1:Avaliação do Processamento Auditivo Central. 2: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 3: Sig: significância estatística (p-valor). 4: Percentual de acertos com inversões.

5.2.3 Análise do efeito da intervenção na bateria de testes de avaliação neuropsicológica

5.2.3.1 Teste dos Cinco Dígitos (FDT)

À análise da amostra total houve efeito da intervenção, estatisticamente significativo e com força moderada, nas categorias alternância ($p=0,030$; $Eta^2=0,124$) e flexibilidade ($p=0,015$; $Eta^2= 0,155$) (**Tabela 10**).

À análise do subgrupo constituído por adolescentes, diferente do observado para a amostra total, o efeito da intervenção se mostrou fraco e sem significância estatística, tanto para a variável alternância ($p=0,067$; $Eta^2=0,092$) como para a variável flexibilidade ($p=0,139$; $Eta^2=0,089$). Entre os adultos, a força do efeito foi maior, em comparação à amostra total, para as variáveis acima mencionadas, mostrando-se alta e com significância estatística para os subteste alternância ($p=0,101$; $Eta^2=0,25$); e alta, mas sem significância estatística, para o subteste flexibilidade ($p=0,031$; $Eta^2=0,386$).

Teste dos Cinco Dígitos	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Leitura ²	Pré	19	27,89	5,152	25,41	30,38	0,001	0,856
	Pós	19	27,60	4,893	25,31	29,89		
Contagem ³	Pré	19	33,11	17,314	24,76	41,45	0,004	0,72
	Pós	19	31,50	9,490	27,06	35,94		
Escolha ⁴	Pré	19	53,53	17,383	45,15	61,90	0,037	0,243
	Pós	19	47,50	14,285	40,81	54,19		
Alternância ⁵	Pré	19	66,32	18,571	57,36	75,27	0,124	0,03
	Pós	19	54,32	13,784	47,67	60,96		
Inibição ⁶	Pré	19	26,84	16,456	18,91	34,77	0,05	0,171
	Pós	19	20,25	12,924	14,20	26,30		
Flexibilidade ⁷	Pré	19	39,63	18,325	30,80	48,46	0,155	0,015
	Pós	19	26,68	12,157	20,82	32,54		

Tabela 10: Efeito da intervenção no Teste de Cinco Dígitos (FDT)

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor). 2 a 5: subcategorias do teste.

Para o grupo com $QI < 83$ ($N=10$), no FDT os efeitos da intervenção foram semelhantes aos descritos para a amostra total, assim como para os subgrupos com $QI > 82$ e $QI > 87$. Para a variável flexibilidade, do teste de cinco dígitos, a força do efeito constatada também se manteve moderada para o subgrupo com $QI < 83$, e com significância estatística ($p=0,042$; $Eta^2=0,222$). Já para a variável alternância, a força do efeito também foi moderada ($Eta^2=0,142$), porém sem significância estatística para esse subgrupo ($p=0,112$). Para aqueles com QI maior que 82, não foi observado efeito estatisticamente significativo para os subteses alternância e flexibilidade ($p=0,162$; $Eta^3=0,112$ e $p=0,157$; $Eta^2=0,114$), embora a força do efeito se manteve moderada,

assim como foi observado para aqueles com $QI > 87$ ($p=0,155$; $Eta^3=0,236$, para alternância, e $p=0,267$; $Eta^2=0,151$, para flexibilidade).

À análise dos participantes mais assíduos, os principais efeitos da intervenção foram similares aos observados na amostra total, sendo o efeito moderado e estatisticamente significativo nas categorias alternância ($p=0,059$; $Eta^2=0,114$) e flexibilidade ($p=0,029$; $Eta^2=0,149$).

Para os voluntários com amusia, nos subtestes alternância e flexibilidade do FDT, foi observada maior significância estatística e força do efeito da intervenção ($p=0,026$; $Eta^2=0,184$ e $p=0,005$; $Eta^2=0,277$, respectivamente), em comparação aos resultados observados na análise da amostra total. Para os voluntários sem amusia, nos subtestes de alternância e flexibilidade, não foi observado um efeito estatisticamente significativo da intervenção ($p=0,634$; $Eta^2=0,026$ e $p=0,773$; $Eta^2=0,01$, respectivamente).

5.2.3.2 Teste de Fluência Verbal Alternada (SVFT)

No teste SVFT, houve efeito moderado da intervenção e estatisticamente significativo para o escore referente a número de palavras ditas na categoria combinada animais x frutas ($p=0,027$; $Eta^2=0,122$) e na combinação dos pares ($p=0,011$; $Eta^2=0,158$) (**Tabela 11**).

Fluência Verbal Alternada	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Animais ²	Pré	20	19,30	7,23	15,92	22,68	0,007	0,614
	Pós	20	20,35	5,73	17,67	23,03		
Frutas ³	Pré	20	13,90	3,28	12,37	15,43	0,012	0,501
	Pós	20	14,60	3,23	13,09	16,11		
Animais x frutas Pares ⁴	Pré	20	14,25	3,06	12,82	15,68	0,122	0,027
	Pós	20	16,70	3,66	14,99	18,41		
Animais x frutas Pares ⁵	Pré	20	6,40	1,54	5,68	7,12	0,158	0,011
	Pós	20	7,95	2,09	6,97	8,93		

Tabela 11: Efeito da intervenção no Teste de Fluência Verbal Alternada (SVFT)

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor). 2 a 5: subcategorias do teste.

À análise por subgrupos, para os adolescentes a força do efeito da intervenção constatada também foi moderada, assim como para a amostra total, e com significância estatística, para a SVFT animais x frutas - combinação dos pares ($p=0,027$; $Eta^2= 0,202$); e moderada, mas sem significância estatística, para SVFT, animais x frutas – palavras ditas ($p=0,077$; $Eta^2=0,115$).

Entre os adultos, não se observou efeito estatisticamente significativo tanto para SVFT animais x frutas - pares ($p=0,197$; $Eta^2= 0,161$); e moderada, mas sem significância estatística, para SVFT, animais x frutas – palavras ditas ($p=0,150$; $Eta^2=0,195$).

Em relação ao QI, no grupo com $QI > 82$ ($N=10$), no SVFT animais x frutas–palavras ditas e SVFT animais x frutas-palavras em pares, o efeito da intervenção se mostrou de modo ainda mais significativo, e com força alta ($p=0,015$; $Eta^2=0,289$ e $p=0,005$; $Eta^2=0,358$, respectivamente) em relação ao observado para a amostra total.

No subgrupo com $QI > 87$ ($N=5$), nas subcategorias de análise da SVFT animais x frutas–palavras ditas e SVFT animais x frutas-palavras em pares, o efeito da intervenção também se mostrou de modo estatisticamente significativo, e com força alta ($p=0,037$; $Eta^2=0,439$ e $p=0,022$; $Eta^2=0,501$, respectivamente), maior do que todos no subgrupo com $QI > 82$.

Quanto ao subgrupo constituído pelos participantes mais assíduos, os principais efeitos da intervenção foram similares aos observados na amostra total, sendo moderado e com significância estatística no teste de SVFT, animais x frutas – palavras ditas ($p=0,033$; $Eta^2=0,135$) e na combinação dos pares ($p=0,008$; $Eta^2= 0,202$).

Com relação ao grau de percepção musical, dentre os amúsicos, a força do efeito da intervenção nos testes de fluência verbal alternada para os voluntários sem amusia foi similar à observada na amostra total, tanto para o escore de palavras ditas para animais x frutas ($p=0,0228$; $Eta^2 0,142$) como para o escore referentes aos pares de animais x frutas ($p=0,071$; $Eta^2=0,290$), sem significância estatística para essa análise por subgrupo.

5.3.3.3 Teste Cubos de Corsi

Conforme os dados apresentados na **Tabela 12**, à análise da amostra total não foi observada variação com significância estatística para os escores do teste Cubos de Corsi.

Cubos de Corsi	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Ordem Direta ²	Pré	17	7,18	1,51	6,40	7,95	0,004	0,715
	Pós	17	7,00	1,27	6,34	7,66		
Ordem Inversa ³	Pré	16	13,90	3,28	12,37	15,43	0,001	0,809
	Pós	16	14,60	3,23	13,09	16,11		

Tabela 12: Efeito da intervenção no Teste Cubos de Corsi

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor). 2 a 3: subcategorias do teste.

5.2.3.4 Teste Span de Dígitos

Assim como no teste Cubos de Corsi, no teste Span de dígitos, à análise da amostra total, não foi observada variação com significância estatística (**Tabela 13**).

Contudo, no subgrupo $QI > 82$ ($N=10$), observou-se também um efeito maior e estatisticamente significativo no teste span de dígitos, nos subtestes ordem direta ($p=0,031$; $Eta^2=0,278$), ordem direta- span ($p=0,036$; $Eta^2=0,218$), e, conseqüente, no escore composto da ordem direta ($p=0,031$ $Eta^2= 0,29$). No subgrupo com $QI > 87$ ($N=5$), a força do efeito da intervenção teve foi ainda maior para os subtestes do span de dígitos “ordem direta” ($p=0,085$; $Eta^2=0,325$), “ordem direta- span” ($p=0,119$; $Eta^2=0,356$), e, conseqüente, no escore composto da ordem direta ($p=0,067$ $Eta^2= 0,455$), embora sem significância estatística.

Dentre os participantes sem amusia, houve uma maior força do efeito da intervenção em todas as variáveis do teste Span de Dígitos, contudo com significância estatística e efeito alto somente para o subteste ordem direta - span, ($p=0,024$; $Eta^2=0,490$). Para o escore composto da ordem direta, o efeito da intervenção também foi considerado alto, porém marginalmente significativo ($p=0,068$; $Eta^2=0,357$).

5.2.3.5 Teste dos cinco pontos

Tanto para a análise da amostra total (**Tabela 14**), como para os subgrupos, não foi observada variação com significância estatística à análise do teste dos cinco pontos.

Span de dígitos	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Ordem direta	Pré	16	6,65	1,461	5,97	7,33	0,017	0,428
	Pós	16	7,00	1,298	6,39	7,61		
Ordem direta - span ²	Pré	16	4,74	,933	4,29	5,19	0,006	0,646
	Pós	16	4,88	,806	4,45	5,30		
Ordem inversa	Pré	16	5,95	,945	5,51	6,39	0,002	0,775
	Pós	16	6,05	1,234	5,47	6,63		
Ordem inversa - span ²	Pré	16	4,16	,688	3,83	4,49	0,013	0,517
	Pós	16	4,31	,704	3,94	4,69		
SC-ordem direta ³	Pré	16	33,05	13,822	26,39	39,71	0,004	0,726
	Pós	16	34,63	12,181	28,13	41,12		
SC- ordem inversa ⁴	Pré	16	24,63	7,243	21,14	28,12	0,014	0,495
	Pós	16	26,56	9,295	21,61	31,52		

Tabela 13: Efeito da intervenção no Teste Span de Dígitos

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor). 2: subanálise span de cada ordem (direta ou inversa). 3 e 4: Escore (SC) composto entre as categorias do teste de ordem direta e Span da ordem direta.

Teste dos cinco pontos	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Escore corrigido ³	Pré	20	18,30	5,71	15,63	20,97	0,047	0,177
	Pós	20	20,95	6,46	17,93	23,97		

Tabela 14: Efeito da intervenção no Teste dos cinco pontos

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor). 3: Escore corrigido considerando os erros e repetições.

5.2.3.6 Attention Network Test (ANT)

Para o teste ANT, a análise do efeito da intervenção não evidenciou diferença estatisticamente significativa em nenhuma de suas categorias à análise da amostra total (**Tabela 15**). Contudo, dentre os amúscos, um efeito moderado da intervenção foi constatado na condição de orientação da atenção do teste, porém sem significância estatística ($p=0,074$; $Eta^2= 0,144$).

ANT	Etapa	N	M	SD	IC (95%)		Eta ²	Sig ¹
					L.Inf.	L. Sup.		
Alerta	Pré	14	74,95	53,652	49,84	100,06	0,044	0,636
	Pós		64,43	74,781	21,25	107,61		
Orientação	Pré	14	49,63	30,851	34,76	64,50	0,047	0,098
	Pós		82,29	75,520	38,68	125,89		
Conflito	Pré	14	204,11	132,486	140,25	267,96	0,017	0,252
	Pós		151,38	113,775	82,63	220,14		
Acurácia	Pré	14	92,55	8,870	88,40	96,70	0,006	0,209
	Pós		87,87	12,772	80,79	94,94		

Tabela 15: Efeito da intervenção no teste ANT

Eta²: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção. 1: Sig: significância estatística (p-valor).

Para todos os testes cognitivos acima descritos, não foram encontradas diferenças em relação ao efeito da intervenção conforme o sexo dos participantes.

5.2.4 Análise do efeito da intervenção na avaliação eletrofisiológica do processamento auditivo

Foram analisados os efeitos da intervenção nos PEAs, referentes ao complexo P1-N1-P2 e ao MMN. Foram avaliados os parâmetros referentes à ocorrência desses potenciais, latência e amplitude, nos canais A1 e A2, para cada paradigma (temporal e espectral). O registro dos PEAs dos voluntários que concluíram todas as etapas do estudo está disponível na sessão “Apêndices”.

5.2.4.1 Complexo P1-N1-P2

Para o complexo P1-N1-P2, não foram constatadas mudanças estatisticamente significativas entre as fases pré e pós-intervenção, tanto para a latência de cada um desses PEAs, como para as amplitudes aferidas entre P1-N1 e P2-N1 (**Tabelas 16 a 19**), exceto para latência do potencial N1 na curva desviante do paradigma temporal, nos canais A1 ($p=0,054$; $Eta^2=0,111$) e A2 ($p=0,035$; $Eta^2=0,132$), que se mostraram menores nos testes pós-intervenção. (**Tabela 17**) (**Figura 23**)

Paradigma	Curva ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ² ⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Freq.	A1	Pré	17	71,34	14,41	63,94	78,7	51,7	100,0	0,009	0,585
			Pós	17	68,81	13,08	62,51	75,1	45,8	100,0		
	A2	Pré	17	70,39	14,75	62,81	78,0	43,3	100,0	0,013	0,517	
		Pós	17	67,26	13,58	60,50	74,0	44,2	100,0			
	Desv.	A1	Pré	16	74,51	11,02	68,64	80,4	54,2	95,0	0,055	0,174
			Pós	16	68,43	14,30	61,54	75,3	42,5	110,0		
A2		Pré	16	72,08	13,18	65,06	79,1	43,3	95,0	0,030	0,326	
		Pós	16	67,37	14,21	60,30	74,4	45,0	100,0			
Espectral	Freq.	A1	Pré	18	70,37	15,96	62,43	78,3	40,0	100,0	0,002	0,786
			Pós	18	69,16	10,43	64,14	74,2	44,2	80,0		
	A2	Pré	18	68,65	16,02	60,68	76,6	41,7	100,0	0,005	0,686	
		Pós	18	70,59	12,37	64,44	76,7	40,0	100,0			
	Desv.	A1	Pré	18	71,68	14,78	64,33	79,0	45,0	95,0	0,009	0,584
			Pós	18	69,23	12,15	63,37	75,1	44,2	100,0		
A2		Pré	18	68,71	15,11	61,20	76,2	44,2	95,0	0,002	0,804	
		Pós	18	67,55	12,58	61,29	73,8	42,6	90,8			

Tabela 16. Efeito da intervenção nas latências do potencial evocado P1.

1:Referente ao registro da curva dos estímulos frequentes (Freq.) ou desviantes (Desv.). 2: CH=canais referentes à posição dos eletrodos (A1: lóbulo da orelha esquerda; A2: lóbulo da orelha direita) 3: Etapa de coleta dos dados (pré ou pós-intervenção). 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).



#P103
Figura 23. PEAs Pré e Pós-intervenção

Registro gráfico pré e pós exposição de um dos voluntários do estudo, no paradigma Temporal. Estão representadas as curvas referentes aos estímulos frequentes (FREQ), desviantes (DESV) e a curva de subtração (SUB). A latência está representada em milissegundos, na linha de base inferior de cada quadro. Os asteriscos vermelhos sinalizam os pontos da curva de subtração e da curva desviante que correspondem ao MMN. Também estão sinalizados os potenciais P1, N1, P2 e N2. Observa-se uma menor latência de N1 no teste realizado pós intervenção.

Paradigma	Curva ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ²⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Freq.	A1	Pré	16	106,49	9,05	101,67	111,3	92,5	121,7	0,086	0,092
			Pós	16	100,17	11,77	94,31	106,0	75,0	118,0		
		A2	Pré	17	106,62	8,71	102,14	111,1	86,7	120,0	0,022	0,393
			Pós	17	103,94	9,55	99,19	108,7	80,0	117,5		
	Desv.	A1	Pré	16	109,32	9,34	104,35	114,3	95,0	125,0	0,110	0,054
			Pós	16	102,58	10,19	97,52	107,6	75,0	119,0		
		A2	Pré	17	110,18	8,91	105,43	114,9	95,0	125,0	0,132	0,035
			Pós	17	102,01	12,21	95,94	108,1	63,3	115,8		
Espectral	Freq.	A1	Pré	17	102,61	9,82	97,72	107,5	82,5	120,0	0,036	0,275
			Pós	17	99,51	6,18	96,33	102,7	89,2	113,0		
		A2	Pré	18	102,53	9,97	97,57	107,5	79,2	120,0	0,038	0,263
			Pós	18	99,46	5,08	96,84	102,1	91,7	109,2		
	Desv.	A1	Pré	17	101,38	13,51	94,18	108,6	77,5	126,7	0,023	0,384
			Pós	17	98,36	5,84	95,55	101,2	89,2	108,0		
		A2	Pré	18	101,22	12,95	94,57	107,9	77,5	120,8	0,019	0,424
			Pós	18	97,82	11,94	91,88	103,8	71,7	130,0		

Tabela 17. Efeito da intervenção nas latências do potencial evocado N1

1:Referente ao registro da curva dos estímulos frequentes (Freq.) ou desviantes (Desv). 2: CH=canais referentes à posição dos eletrodos (A1: lóbulo da orelha esquerda; A2: lóbulo da orelha direita) 3: Etapa de coleta dos dados (pré ou pós-intervenção). 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Paradigma	Curva ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ² ⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Freq.	A1	Pré	16	3,16	1,77	2,22	4,1	0,5	6,3	0,006	0,669
			Pós	16	3,43	1,81	2,50	4,4	0,6	7,5		
		A2	Pré	17	3,11	1,82	2,17	4,0	0,9	7,9	0,004	0,730
			Pós	17	2,90	1,75	2,02	3,8	0,6	7,4		
	Desv.	A1	Pré	16	4,04	1,84	3,06	5,0	0,5	6,7	0,001	0,848
			Pós	16	3,92	1,88	2,98	4,9	1,3	8,0		
		A2	Pré	17	3,94	1,75	3,01	4,9	0,6	6,8	0,013	0,514
			Pós	17	3,55	1,68	2,71	4,4	1,0	7,3		
Espectral	Freq.	A1	Pré	17	2,58	1,25	1,96	3,2	0,9	5,0	0,004	0,708
			Pós	17	2,75	1,44	2,04	3,5	0,5	5,5		
		A2	Pré	18	2,68	1,11	2,13	3,2	1,1	5,3	0,000	0,913
			Pós	18	2,73	1,12	2,15	3,3	0,9	5,3		
	Desv.	A1	Pré	17	3,89	2,09	2,78	5,0	0,2	7,5	0,001	0,889
			Pós	17	3,79	2,15	2,72	4,9	0,8	8,8		
		A2	Pré	18	3,82	1,96	2,81	4,8	1,4	8,3	0,000	0,938
			Pós	18	3,77	1,87	2,84	4,7	1,5	9,0		

Tabela 18. Efeito da intervenção na amplitude entre os potenciais evocados P1N1

1:Referente ao registro da curva dos estímulos frequentes (Freq.) ou desviantes (Desv). 2: CH=canais referentes à posição dos eletrodos. 3: Etapa de coleta dos dados (pré ou pós-intervenção). 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Paradigma	Param ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ² ⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	16	150,58	19,00	140,46	160,7	123,0	190,0	0,022	0,389
			Pós	16	145,18	18,06	136,72	153,6	100,0	180,0		
		A2	Pré	15	151,86	21,07	140,19	163,5	127,0	193,3	0,005	0,679
			Pós	15	148,91	19,78	139,38	158,4	100,0	180,0		
	Amp. (ms)	A1	Pré	15	2,71	1,33	1,97	3,4	0,9	5,0	0,015	0,486
			Pós	15	3,15	2,08	2,14	4,2	0,5	7,8		
		A2	Pré	15	2,78	1,33	2,04	3,5	1,1	6,1	0,004	0,253
			Pós	18	3,48	1,99	2,49	4,5	0,6	7,2		
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	17	149,13	17,28	140,24	158,0	127,0	198,0	0,002	0,812
			Pós	17	147,95	10,39	142,61	153,3	128,3	166,0		
		A2	Pré	16	150,29	16,69	141,40	159,2	127,5	198,0	0,077	0,739
			Pós	16	148,57	12,48	142,16	155,0	127,5	180,0		
	Amp. (ms)	A1	Pré	17	2,30	1,44	1,56	3,0	0,1	5,7	0,042	0,118
			Pós	16	3,31	2,12	2,18	4,4	0,7	7,2		
		A2	Pré	16	2,56	1,46	1,78	3,3	0,5	5,6	0,099	0,079
			Pós	16	3,64	1,88	2,64	4,6	1,5	7,5		

Tabela 19. Efeito da intervenção na latência do PEA P2 e na amplitude entre N1-P2.

1:Referente ao registro da curva dos estímulos frequentes (Freq.) ou desviantes (Desv). 2: CH=canais referentes à posição dos eletrodos. 3: Etapa de coleta dos dados (pré ou pós-intervenção). 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

5.2.4.2 Mismatch Negativity - MMN

O efeito da intervenção no MMN foi investigado através da análise da variação da latência e da amplitude desses potenciais, bem como pela sua detecção, nas etapas pré- e pós-intervenção.

As principais modificações ocorridas à análise dos potenciais evocados auditivos, entre a fase pré e pós exposição, foram as reduções das latências de ocorrência do MMN, com magnitude de efeito alta ou marginalmente alta e estatisticamente significativa tanto para as curvas obtidas no paradigma temporal, nos canais A1 ($p=0,002$; $\text{Eta}^2=0,255$) e A2 ($p=0,003$ $\text{Eta}^2=0,238$), como no paradigma espectral, nos canais A1 ($P=0,001$ $\text{Eta}^2=0,365$), e A2 ($P=0,002$; $\text{Eta}^2=0,268$). (Tabela 20) (Figura 23) (Apêndices).

MMN paradigma	Param. ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ²⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	14	183,77	27,54	167,87	199,7	148,3	240,0	0,255	0,002
			Pós	14	154,77	15,58	144,31	165,2	135,8	186,7		
		A2	Pré	11	185,17	26,02	170,14	200,2	146,7	235,0	0,238	0,003
			Pós	11	157,27	20,29	143,64	170,9	136,7	209,2		
	Amp. (uV)	A1	Pré	14	3,31	1,20	2,62	4,0	1,4	5,3	0,000	0,936
			Pós	14	2,88	1,77	1,86	3,9	0,5	7,6		
		A2	Pré	11	3,19	1,84	1,95	4,4	0,7	6,1	0,001	0,887
			Pós	11	2,63	1,34	1,73	3,5	1,1	5,3		
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	15	192,73	31,44	175,98	209,5	120,0	245,8	0,365	0,001
			Pós	15	157,92	19,20	147,29	168,6	135,8	212,5		
		A2	Pré	15	195,90	32,24	178,71	213,1	120,0	252,5	0,268	0,002
			Pós	15	162,17	22,79	149,55	174,8	135,0	217,5		
	Amp. (uV)	A1	Pré	15	3,28	1,54	2,46	4,1	1,5	6,9	0,002	0,856
			Pós	15	3,18	1,44	2,38	4,0	1,0	5,5		
		A2	Pré	15	3,06	1,67	2,17	3,9	1,5	7,8	0,000	0,761
			Pós	15	2,89	1,45	2,09	3,7	1,0	6,3		

Tabela 20. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude).

1: Paradigma. 2: Canal. 3: Etapa do estudo. SD: Desvio Padrão. 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Em relação aos valores de amplitude do MMN, não foram constadas diferenças estatisticamente significativas entre as duas etapas. Quanto à ocorrência do MMN, somente para o MMN temporal teve efeito marginalmente significativo ($P=0,074$), com maior ocorrência na fase pós-intervenção. (**Tabela 20**)

No subgrupo dos adolescentes, o efeito da intervenção resultou em redução dos valores médias das latências do MMN, para ambos os paradigmas. Dentre os adultos, essa análise foi comprometida devido ao reduzido tamanho da amostra nesse subgrupo ($N=4$, temporal; $N=5$, espectral), devido aos dados faltantes do MMN em pelo menos uma das fases. (**Tabela 21**)

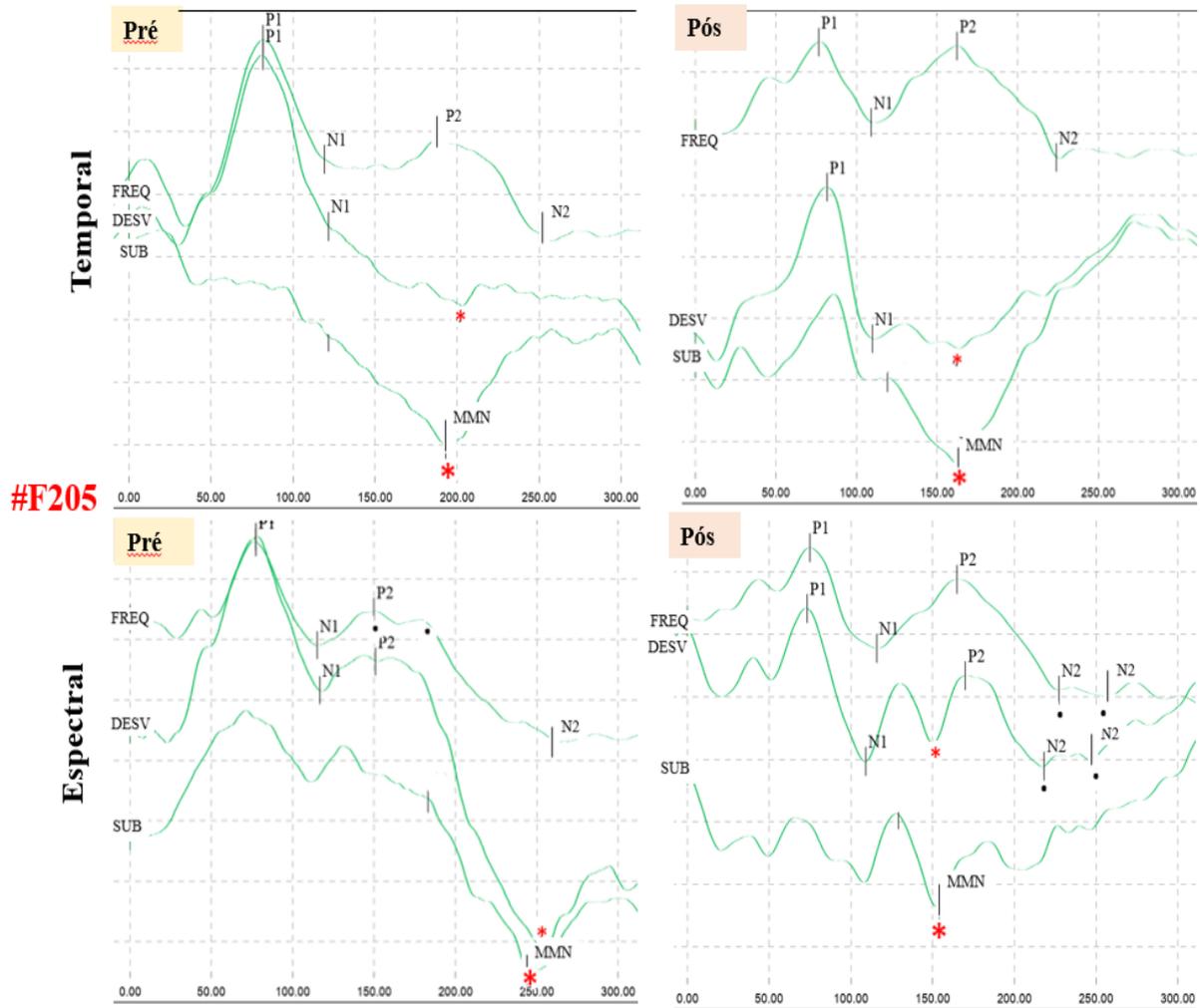


Figura 23. MMN pré e pós exposição

Registro gráfico pré e pós exposição de um dos voluntários do estudo, nos paradigmas Temporal e Espectral. Estão representadas as curvas referentes aos estímulos frequentes (FREQ), desviantes (DESV) e a curva de subtração (SUB), em cada paradigma, e em cada fase da coleta (Pré e Pós-intervenção). A latência está representada em milissegundos, na linha de base inferior de cada quadro. Os asteriscos vermelhos sinalizam os pontos da curva de subtração e da curva desviante que correspondem ao MMN. Também estão sinalizados os potenciais P1, N1, P2 e N2. A latência do MMN foi menor na fase pós-intervenção, em ambos os paradigmas.

MMN paradigma	Param. ¹	CH ²	Etp.	N ³	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ²⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	9	185,50	32,75	160,32	210,7	148,3	240,0	0,154	0,010
			Pós	9	163,43	20,76	147,47	179,4	136,7	190,0		
		A2	Pré	9	190,08	29,46	167,43	212,7	151,7	235,0	0,256	0,032
			Pós	9	163,15	17,79	149,48	176,8	143,3	191,7		
	Amp. (uV)	A1	Pré	9	3,24	1,39	2,18	4,3	1,4	5,3	0,085	0,240
			Pós	9	2,49	1,22	1,55	3,4	1,1	5,1		
		A2	Pré	9	2,49	1,15	1,60	3,37	0,50	4,30	0,018	0,595
			Pós	9	2,20	1,10	1,36	3,04	1,00	4,34		
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	11	189,42	33,42	166,97	211,9	120,0	245,8	0,197	0,050
			Pós	11	157,89	21,61	144,16	171,6	130,8	212,5		
		A2	Pré	11	191,27	35,76	167,25	215,3	120,0	252,5	0,299	0,013
			Pós	11	164,63	24,95	145,45	183,8	137,5	217,5		
	Amp. (uV)	A1	Pré	11	3,30	1,72	2,14	4,5	1,5	6,9	0,036	0,420
			Pós	11	3,28	1,34	2,38	4,2	1,2	5,3		
		A2	Pré	11	3,31	1,93	2,02	4,6	1,5	7,8	0,010	0,682
			Pós	11	2,77	1,17	1,88	3,7	1,4	5,5		

Tabela 21. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) nos adolescentes

1: Paradigma. 2: Canal. 3: Etapa do estudo. SD: Desvio Padrão. 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Em relação ao sexo, embora a subdivisão e os dados faltantes tenham resultado em subgrupos com tamanhos distintos, para o subgrupo do sexo feminino foi evidenciado um efeito maior da intervenção, inclusive com maior significância para as latências, em ambos os canais e paradigmas. (**Tabela 22**)

Em relação ao QI, a análise foi feita para os grupos com QI > 82 somente e < 83, uma vez que, em decorrência dos dados faltantes em cada subgrupo, tornou-se inviável a análise do subgrupo QI>87 pelo pequeno número de sujeitos restantes (N=3). O efeito da intervenção ocorreu, assim como nas demais análises, para as latências de ambos os paradigmas, contudo, com maior força e maior significância estatística dentre os participantes com QI>82. (**Tabela 23**)

MMN paradigma	Param. ¹	CH ²	Feminino				Masculino		
			Etp.	N ³	Eta ²⁴	Sig ⁵	N ³	Eta ²⁴	Sig ⁵
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	10	0,275	0,018	$\frac{7}{7}$	0,178	0,172
			Pós	10			$\frac{7}{7}$		
	A2	Pré	10	0,250	0,029	$\frac{7}{7}$	0,183	0,166	
		Pós	10			$\frac{7}{7}$			
	Amp. (uV)	A1	Pré	10	0,005	0,761	$\frac{7}{7}$	0,014	0,712
			Pós	10			$\frac{7}{7}$		
A2		Pré	10	0,011	0,664	$\frac{7}{7}$	0,073	0,397	
		Pós	10			$\frac{7}{7}$			
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	9	0,650	0,001	$\frac{8}{8}$	0,474	0,013
			Pós	9			$\frac{8}{8}$		
	A2	Pré	9	0,634	0,001	$\frac{8}{8}$	0,289	0,088	
		Pós	9			$\frac{8}{8}$			
	Amp. (uV)	A1	Pré	9	0,023	0,561	$\frac{8}{8}$	0,151	0,212
			Pós	9			$\frac{8}{8}$		
A2		Pré	9	0,019	0,606	$\frac{8}{8}$	0,100	0,342	
		Pós	9			$\frac{8}{8}$			

Tabela 22. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) conforme o sexo.

1: Paradigma. 2: Canal. 3: Etapa do estudo. SD: Desvio Padrão. 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

MMN paradigma	Param. ¹	CH ²	QI <83				QI >82		
			Etp.	N ³	Eta ²⁴	Sig ⁵	N ³	Eta ²⁴	Sig ⁵
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	8	0,319	0,015	$\frac{7}{7}$	0,499	0,007
			Pós	8			$\frac{7}{7}$		
	A2	Pré	8	0,357	0,011	$\frac{7}{7}$	0,312	0,047	
		Pós	8			$\frac{7}{7}$			
	Amp. (uV)	A1	Pré	8	0,023	0,545	$\frac{7}{7}$	0,047	0,479
			Pós	8			$\frac{7}{7}$		
A2		Pré	8	0,091	0,240	$\frac{7}{7}$	0,056	0,437	
		Pós	8			$\frac{7}{7}$			
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	9	0,321	0,018	$\frac{8}{8}$	0,595	0,003
			Pós	9			$\frac{8}{8}$		
	A2	Pré	9	0,229	0,061	$\frac{8}{8}$	0,623	0,002	
		Pós	9			$\frac{8}{8}$			
	Amp. (uV)	A1	Pré	9	0,090	0,725	$\frac{8}{8}$	0,113	0,285
			Pós	9			$\frac{8}{8}$		
A2		Pré	9	0,016	0,640	$\frac{8}{8}$	0,005	0,823	
		Pós	9			$\frac{8}{8}$			

Tabela 23. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) conforme o QI.

1: Paradigma. 2: Canal. 3: Etapa do estudo. SD: Desvio Padrão. 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Nos participantes com amusia (N=9, para o MMN temporal; N=11, espectral), a ocorrência do efeito da intervenção na redução da latência do MMN se deu de modo ainda mais intenso nas curvas referentes ao canal A1 ($p=0,003$; $\text{Eta}^2=0,339$) e A2 ($p=0,002$; $\text{Eta}^2=0,376$) do MMN temporal dos participantes com amusia. Para o paradigma espectral, embora o mesmo efeito tenha se mantido com alta magnitude e com significância estatística para o canal A1 ($P=0,013$ $\text{Eta}^2=0,365$), o mesmo não ocorreu para o canal A2 ($P=0,075$; $\text{Eta}^2=0,165$). (**Tabela 24**)

MMN paradigma	Param. ¹	CH ²	Etp. ³	N	Média	SD	IC 95%		Mín	Máx	Eta ² ⁴	Sig ⁵
							Lim. Inf	Lim. Sup.				
Temporal	Lat. (ms)	A1	Pré	9	186,78	24,15	169,51	204,1	150,0	230,0	0,339	0,003
			Pós	9	158,33	17,45	148,26	168,4	135,8	195,0		
		A2	Pré	9	187,15	25,52	168,90	205,4	146,7	230,0	0,376	0,002
			Pós	9	156,86	15,14	147,71	166,0	136,7	193,3		
	Amp. (uV)	A1	Pré	9	2,91	1,26	2,01	3,8	0,9	4,8	0,021	0,496
			Pós	9	3,41	1,97	2,27	4,5	1,1	7,5		
		A2	Pré	9	2,73	2,05	1,26	4,2	0,5	7,6	0,003	0,803
			Pós	9	2,93	1,69	1,91	3,9	1,0	6,4		
Espectral	Lat. (ms)	A1	Pré	11	189,42	33,42	166,97	211,9	120,0	245,8	0,259	0,013
			Pós	11	157,89	21,61	144,16	171,6	130,8	212,5		
		A2	Pré	11	191,27	35,76	167,25	215,3	120,0	252,5	0,165	0,075
			Pós	11	164,63	24,95	145,45	183,8	137,5	217,5		
	Amp. (uV)	A1	Pré	11	3,30	1,72	2,14	4,5	1,5	6,9	0,000	0,975
			Pós	11	3,28	1,34	2,38	4,2	1,2	5,3		
		A2	Pré	11	3,31	1,93	2,02	4,6	1,5	7,8	0,029	0,472
			Pós	11	2,77	1,17	1,88	3,7	1,4	5,5		

Tabela 24. Efeito da intervenção no MMN (latência e amplitude) nos voluntários com amusia. 1: Paradigma. 2: Canal. 3: Etapa do estudo. SD: Desvio Padrão. 4: coeficiente relacionado ao efeito da intervenção; 5: Sig: significância estatística (p-valor).

Os registros dos PEALLs dos voluntários que completaram todas as fases do estudo (pré e pós-intervenção), para os canais A1 e A2, de ambos os paradigmas, se encontram na seção “Apêndices”.

5.3 Correlações independentes da intervenção

5.3.1 Sexo

A variável sexo se correlacionou somente com algumas variáveis correspondentes aos PEAs, sendo elas as amplitudes de P1-N1 ($p=0,039$; $r=0,477$), P2-N1 ($p=0,004$; $r=0,654$) e do MMN ($p=0,029$; $r=0,528$), no paradigma temporal, sendo maiores no sexo feminino.

5.3.2 Idade

A idade se correlacionou positivamente com a latência de P2 na curva do paradigma espectral ($r=0,484$ e $p=0,031$). Nos testes cognitivos, quanto maior era a idade, piores foram os escores nos testes FDT-alternância ($r=0,493$ $p=0,023$) e flexibilidade ($p=0,452$ e $r=0,040$).

5.3.3 Correlação entre os domínios da percepção musical

Houve correlação significativa e positiva entre as médias dos escores total da MBEA e todos os outros escores da mesma bateria (Tabela 25). Houve correlação forte e estatisticamente significativa entre a maioria dos subtestes da MBEA. A tarefa “métrica”, não se correlacionou com a tarefa “memória”

Tarefas da MBEA	Total	1-4	Melodica	Ritmo	Memória	Métrica
Total	1	,957 ,000	,930 ,000	,838 ,000	,711 ,000	,656 ,000
1-4	,957 ,000	1	,971 ,000	,719 ,000	,619 ,000	,482 ,003
Melodica	,930 ,000	,971 ,000	1	,616 ,000	,603 ,000	,431 ,010
Ritmo	,838 ,000	,719 ,000	,616 ,000	1	,448 ,007	,897 ,000
Memória	,711 ,000	,619 ,000	,603 ,000	,448 ,007	1	,245 ,157
Métrica	,656 ,000	,482 ,003	,431 ,010	,897 ,000	,245 ,157	1

Tabela 25. Correlações entre os subtestes da MBEA.

Em cada célula, na linha superior se encontra o valor do coeficiente de correlação de Pearson (r), e abaixo o valor de significância estatística (p). As células em cinza representam os cruzamentos entre o mesmo subteste. Em amarelo estão destacados os subtestes que não tiveram correlação entre si.

5.3.4 Correlações entre a MBEA e as tarefas da APAT

Houve correlação de força moderada a forte, positiva e significativa estatisticamente entre os escores da MBEA total e de alguns dos seus subtestes (Tarefas 1-4, percepção melódica e memória) com as médias dos escores do PPS, para ambas as orelhas. Contudo, não foi encontrada correlação entre as variáveis da MBEA e as variáveis do GIN, assim como não foram constatadas correlações entre as variáveis do GIN e as variáveis do PPS (Tabela 26). Houve correlação estatisticamente significativa entre todas as variáveis do teste GIN (Tabela 27).

Tarefas da MBEA	PPS-OD	PPS-OE
Total	,549 ,004	,591 ,001
1-4	,554 ,003	,604 ,001
Melódica	,524 ,010	,593 ,003
Ritmo	,322 ,134	,372 ,081
Memória	,711 ,040	,619 ,023
Métrica	,0,02 ,371	,04 ,275

Tabela 26. Correlações entre as variáveis da MBEA e do PPS

Em cada célula, na linha superior se encontra o valor do coeficiente de correlação de Pearson (r), e abaixo o valor de significância estatística (p). Em amarelo estão destacados os subtestes que não tiveram correlação entre si.

Gaps in noise	GIN OD%		GIN OE %		GIN OD LIM		GIN OE LIM	
	r	p	r	p	r	p	r	p
GIN OD%	1		,802	,000	-,709	,000	-,733	,000
GIN OE %	,802	,000	1		-,406	,044	-,768	,000
GIN ODLIM	-,709	,000	-,406	,044	1		,466	,019
GIN OELIM	-,733	,000	-,768	,000	,466*	,019	1	

Tabela 27. Correlações entre as variáveis do GIN.

r=coeficiente de correlação de Pearson. P= valor p.

5.3.5 Correlação entre a MBEA e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica

Foi constatada a correlação entre a MBEA total e alguns dos seus sub-testes com alguns testes psicométricos. Os testes que se relacionaram com o maior número de variáveis da MBEA (bateria completa, tarefas 1-4, melodia, ritmo e métrica) foi o Teste dos Cinco Pontos (T5P) ($p=,019$ $r=0,466$; $p=0,025$ $r=0,478$; $p=0,021$ $r=0,509$ e $p=0,013$ $r=0,467$, respectivamente).

Outras correlações também foram encontradas em cada tarefa ou grupo de tarefas da MBEA, conforme descrito adiante.

5.3.5.1 MBEA total

A MBEA total se correlacionou de modo estatisticamente significativo e negativo com a o parâmetro “Inibição” do Teste de Cinco Dígitos (FDT-inib) ($p=0,034$; $r=-0,434$); e com o parâmetro “Escolha” (FDT-esc) ($p=0,058$; $r=-0,4$). A correlação negativa significa que quanto maiores eram os escores da MBEA, menor era o tempo necessário para a conclusão da tarefa, o que se traduz em um melhor desempenho do avaliado na tarefa. Além disso, a MBEA total se correlacionou de modo significativo com o Teste de 5 Pontos (T5P) ($p=0,019$; $r=0,486$) e com o Span de Dígitos – ordem inversa (SPAN-inv) ($p=0,047$; $r=0,427$).

5.3.5.2 MBEA: Tarefas 1 a 4

O grupo de tarefas 1 a 4 teve correlações semelhantes à MBEA total quanto ao T5P ($p=,005$ e $r=0,535$), ao FDT-inib ($p= 0,021$ e $r=-,469$), ao SPAN-inv ($P= 0,044$ e $r=0,398$).

5.3.5.3 MBEA: Tarefas de percepção melódica

O grupo de tarefas de percepção melódica se correlacionou com o QI ($p=0,06$; $r=0,403$); com os escores dos testes Cubos de Corsi – ordem inversa (CORSI-dir) ($p=0,015$; $r=0,534$) e com o escore composto do Cubos de Corsi para a ordem inversa (CORSI-inv) ($p=0,024$; $r=0,501$).

A percepção melódica também se correlacionou com os subtestes do FDT-inib ($p=0,033$ $r=-0,457$) e “Flexibilidade” ($p=0,046$ $r=-0,429$); com o teste SPAN-inv ($p=0,035$ $r=0,450$); e com o CORSI-dir ($p=0,047$, $r=0,43$) e CORSI-inv ($p=0,057$ e $r=0,432$).

Também houve correlação entre a percepção melódica e o ANT, referente ao tempo médio de resposta (ANT-MeanRT) e com a variável tempo médio de resposta, significativa e negativa ($p=0,038$ e $r=-0,445$), indicando que quanto maior era o escore no teste de memória musical, menor o tempo médio de resposta no teste ANT; e com a SVFT-animais ($p=0,035$ e $r=0,441$).

5.3.5.4 MBEA: Tarefas de percepção rítmica

Já para o subgrupo de tarefas de percepção rítmica, houve correlação marginalmente significativa com o FDT-inib ($p=0,055$ $r=-0,014$), indicando melhor desempenho nesse parâmetro quanto melhor era em percepção rítmica. Esse subgrupo da MBEA teve correlação marginalmente significativa com o Teste de Cinco Dígitos – parâmetro “Flexibilidade” (FDT-flex) ($p=0,060$ e $r=-0,389$), e com o Teste dos Cinco Pontos (T5P) ($p=0,013$ e $r=0,509$)

5.3.5.5 MBEA: Tarefa de memória musical

O teste de memória musical se correlacionou com o teste de QI ($p=0,012$; $r=0,537$), e com a ordem direta do Span de Dígitos ($p=0,051$; $r=-0,43$). Ambas as relações indicam que quanto maior foi o escore nessa tarefa da MBEA, melhor foi o desempenho nesses testes cognitivos. Além disso, a tarefa de memória musical se correlacionou com o FDT-leitura ($p=0,014$; $r=0,517$); com o SPAN-dir ($p=0,027$ e $r=-0,471$).

5.3.5.6 MBEA: Tarefa de métrica musical

Houve correlação entre a tarefa de métrica musical e a variável FDT-flex ($p=0,026$ e $r=-0,474$).

5.3.6 Correlações entre a MBEA e os PEAs

5.3.6.1 MBEA e Complexo P1-N1-P2

Houve correlação significativa e negativa entre os escores da MBEA total com a latência de ocorrência do potencial N1 no paradigma temporal, nos canais A1 e A2 ($p=0,029$; $r=-0,490$ e $p=0,048$; $r=0,443$, respectivamente).

5.3.6.2 MBEA E MMN

O escore da MBEA completa se correlacionou negativamente com a latência MMN espectral, para os canais A1 e A2 ($p=0,026$ e $r=-0,591$; $p=0,031$ e $r=-0,575$, respectivamente). Além disso, as tarefas de ritmo de modo negativo com a latência MMN espectral, proveniente do CH A2 ($p=0,036$ $r=-0,471$).

O escore da tarefa de memória musical também se correlacionou com a latência do MMN temporal em ambos os seus canais, A1 ($p=0,009$ $r=-0,669$) e A2 ($p=0,021$ e $r=-0,609$). Ressalta-se que as latências para ocorrência dos MMN espectral e temporal não se correlacionaram entre si, mas para o mesmo paradigma elas foram semelhantes entre os canais A1 e A2, tanto para temporal ($p=0,000$ $r=0,984$) quanto para espectral ($p=0,000$ e $r=0,979$).

5.3.7 Correlações entre os testes da APAT e os PEAs

5.3.7.1 APAT e complexo P1-N1-P2

Houve correlação significativa e negativa entre os escores do GIN-OD e OE, com a latência dos potenciais evocados P1 e N1, em ambos os canais, tanto para o paradigma temporal e espectral, indicando que quanto maior foi o escore no teste GIN, menores eram as latências para a ocorrência desses potenciais. (**Tabela 28**)

Quanto ao limiar de detecção do GIN em orelha esquerda, houve correlação positiva e significativa com a latência de ocorrência do potencial P1, no canal A2, para o paradigma temporal ($r=0,489$ e $p=0,029$; $r=0,570$ e $p=0,01$) indicando que quanto menor era o limiar, menor era a latência para a ocorrência desses potenciais.

O limiar do GIN-OE também se correlacionou marginalmente com a latência de N1, no canal A2, paradigma temporal ($r=0,437$, $p=0,054$). No paradigma espectral, o limiar GIN-OE também se correlacionou com, de modo significativo, com a latência de N1 ($r=0,467$ $p=0,033$).

Não foram encontradas correlações entre o PPS e o complexo P1-N1-P2.

GIN	Parad.	CH	Curva	P1 (ms)		N1 (ms)	
				r	Sig	r	Sig
OD%	Temp.	A1	FREQ	-,644*	0,003	-,684*	0,002
			DESV	-,512*	0,030	-,652*	0,003
		A2	FREQ	-,639*	0,003	-,768**	0,000
			DESV	-,653*	0,003	-,692*	0,001
	Espec.	A1	FREQ	-,655*	0,002	-,838**	0,000
			DESV	-0,415	0,069	-,869**	0,000
		A2	FREQ	-,660*	0,002	-,828**	0,000
			DESV	-,553*	0,011	-,757**	0,000
OE%	Temp.	A1	FREQ	-,477	0,029	-,588*	0,005
			DESV	-0,370	0,099	-,627*	0,004
		A2	FREQ	-,639*	0,003	-,768**	0,000
			DESV	-,653*	0,003	-,692*	0,001
	Espec.	A1	FREQ	-,477	0,029	-,588*	0,005
			DESV	-,553*	0,011	-,627*	0,004
		A2	FREQ	-,660*	0,002	-,572*	0,007
			DESV	-,553*	0,011	-,548*	0,012

Tabela 28. Correlação entre o GIN e PEAs (P1 e N1)

Parad.= Paradigma. r = coeficiente de correlação de Spearman; Sig: nível de significância (valor p). *correlação com força moderada; ** correlação forte.

5.3.7.2 GIN e MMN

Para o MMN temporal, foi observada a relação positiva entre a amplitude do MMN temporal no canal A1 e o GIN-OE ($p=0,051$; $r=0,465$). Quanto à latência desse potencial, houve correlação com o GIN-OD para o canal A1 ($p=0,044$ $r=-0,526$), embora o mesmo não ocorreu para o GIN-OE ($p=0,180$ $r=-0,353$).

Para o MMN espectral, foi constatada a correlação e marginalmente significativa entre a sua ocorrência e o GIN-OD e GIN-OE, respectivamente ($p=0,048$ e $r=-0,392$ e $p=0,068$ e $r=-0,357$).

Já o limiar de detecção do GIN em orelha direita se relacionou significativamente e de modo negativo com a amplitude do MMN espectral em canal A2 (orelha direita) ($p=0,028$; $r=-0,531$ e com a latência desse PEA ($p=0,052$ $r=0,372$). Essa correlação também foi constatada com o GIN-OE ($p=0,052$ $r=0,378$).

5.3.7.3 PPS e MMN

Quanto ao escore de acertos no PPS, para ambas as orelhas houve correlação com a latência do MMN temporal, com ambos os canais, conforme adiante: PPS OD em A1 e A2 ($p=0,034$ $r=-0,590$; $p=0,051$ $r=-0,663$); PPS OE em A1 e A2 ($p=0,06$ $r=-0,714$; $p=0,013$ $r=-0,663$).

Para a latência do MMN espectral, também houve correlação entre o PPS OD A1 e A2 ($p=0,034$ $r=-0,590$ e $0,014$ $r=0,547$) e OE ($p=0,006$ $r=-0,714$ e $p=0,013$ e $r=-0,663$).

5.3.8 Correlações entre a APAT e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica

5.3.8.1 GIN

Houve correlação significativa e negativa entre os escores do GIN em OD (GIN-OD%) e o FDT-Flexibilidade ($p=0,024$; $\rho=-0,64$). A mesma correlação ocorreu entre esse teste cognitivo e o valor médio das orelhas. Também foi observada correlação semelhante entre GIN-OE% e o FDT-Alternância ($p=0,047$; $r=-0,58$). Portanto, quanto maior era o escore do GIN, maior também foram os escores nesses testes cognitivos.

Houve correlação significativa e negativa entre os escores GIN-OD% e GIN-OE% com o teste Cubos de Corsi – Ordem Direta ($r=-,515$; $p=,017$ e $r=-,469$; $p=,032$), assim como para o GIN-OE-lim ($p=0,042$; $r=0,448$), sem a mesma correlação ocorrer para o GIN-OD-lim. ($r=,268$; $p=,241$). Logo, quanto maiores eram os escores obtidos no GIN, maior eram os escores desse no teste Cubos de Corsi.

5.3.8.2 PPS

O PPS-OD% e PPS-OE% se correlacionaram negativamente com o tempo médio de resposta do ANT ($p=0,006$, para ambos, com $r=-0,563$ para OD e $r=-0,569$ para OE); com o Span-inv ($p=0,019$ $r=0,506$; $p=0,025$ e $r=0,487$).

5.3.9 Correlações entre PEAs e os testes da bateria de avaliação neuropsicológica

A latência do potencial P1 e N1 se correlacionaram com o FDT-flexibilidade ($r=-,653$; $p=0,003$ e $r= -,0768$; $p=0,0001$, respectivamente). Houve também correlação significativa entre o P1 e o teste Cubos de Corsi – ordem direta ($r=0,477$; $p=0,033$), e a latência de N1 se correlacionou, no paradigma temporal, com SVFT-pares ($r=-0,428$; $p=0,068$).

A latência do potencial P2 se correlacionou com o teste SVFT – frutas, tanto no teste com paradigma temporal ($r=0,583$; $p=0,014$) como no espectral ($r=0,532$, $p=0,016$).

As correlações acima significam, conforme os construtos dos testes, que quanto menor eram as latências para a ocorrência desses potenciais, melhores eram os escores nos testes.

A latência do MMN temporal, em canal 1, se correlacionou de modo significativo, e negativo, com o escore do teste SVFT – pares ($r=0-,466$; $p=0,018$), indicando que quanto melhor era o escore no teste cognitivo, menor foi a latência; e com o teste SPAN-inv ($r=-,625$; $p=0,022$), indicando que quanto maior era score, menor a latência; assim como a ordem direta desse teste, porém marginalmente significativo ($r=0,533$; $p=,061$).

A latência do MMN temporal, em ambos os canais, se correlacionou de modo significativo, e negativo, com o escore do teste SVFT-palavras ditas ($p=0,020$ e $r=-0,559$) teste SVFT – pares ($p=0,057$ $r=0-,470$), para o canal A2, indicando que quanto melhor era o escore no teste cognitivo, menor foi a latência do PEA; com o teste SPAN-inv, ($p=0,022$ $r=-,625$;) e o SPAN-dir, de modo marginalmente significativo ($p=,027$ $r=0,611$).

A amplitude do MMN temporal se correlacionou com os escores do Cubos de Corsi – ordem direta ($r=0,609$; $p=0,012$) e ordem indireta ($r=0,522$; $p=0,046$); teste dos cinco pontos ($r=0,567$; $p=0,014$); e com o teste de fluência verbal alternada, nas categorias Animais ($r=0,462$, $p=0,053$) e Pares ($r=0,567$; $p=0,014$). Todas essas correlações indicaram que quanto maior era a amplitude do MMN, melhor eram os escores nesses testes.

5.3.10 Correlações entre os testes da bateria de avaliação neuropsicológica

Diversas correlações estatisticamente significativas foram identificadas entre os testes cognitivos. A maioria das subtestes do FDT se correlacionou com o SVFT, nas categorias animais e frutas. Contudo, essa correlação não ocorreu para as categorias de combinação animais x frutas, tanto para palavras ditas como para pares (**Tabela 29**).

Outras correlações significativas ocorreram entre o T5P, com os testes CORSI-dir e CORSI-inv ($p=0,008$ $r=0,565$ e $p=0,000$ e $r=0,707$); SVFT-AxF palavras ditas e pares ($p=,007$ $r=0,549$; $p=0,034$ e $r=0,444$); FDT-alt ($p=0,013$ e $r=0,519$) e FDT-flex ($p=0,01$ e $r=-0,537$); FDT-flex com SD-inv ($p=0,019$ e $r=-0,507$).

FDT x SVFT	SVFT animais		SVFT frutas	
	r	Sig.	r	Sig.
Leitura	-,002	,993	-,560**	,007
Contagem	-,467*	,029	-,580**	,005
Escolha	-,567**	,006	-,550**	,008
Alternância	-,458*	,032	-,312	,157
Inibição	-,558**	,007	-,419	0,05
Flexibilidade	-,437*	,042	-,140	,534

Tabela 29. Correlações entre FDT e SVFT.

Em negrito estão destacadas as correlações estatisticamente significativas. *correlação com força moderada; ** correlação forte. r = coeficiente de correlação de Pearson; Sig= p-valor

6. DISCUSSÃO

6.1 Considerações gerais

Este é o primeiro estudo que investiga os efeitos de intervenção musical baseada em música em alguns problemas cognitivos da NF1. Além disso, foi o primeiro estudo a investigar a correlação entre diferentes funções cognitivas, perceptuais e executivas, que se apresentam de modo comprometido nas pessoas com a doença: o processamento auditivo temporal, a percepção musical, as funções cognitivas e os respectivos correlatos eletrofisiológicos do processamento auditivo.

6.2 Efeitos do treinamento musical

No presente estudo foi constatada uma melhora significativa, decorrente da prática musical, em diferentes testes, comportamentais e eletrofisiológicos, que avaliaram diferentes habilidades cognitivas. Além disso, constatou-se, de modo inédito na NF1, a correlação entre os déficits em percepção musical, o processamento auditivo temporal não musical e algumas funções executivas, associados a alterações eletrofisiológicas.

Outros dois trabalhos foram conduzidos de modo concomitante a esse, com alguns dos seus voluntários participantes da fase principal, no qual também foram evidenciados efeitos da intervenção musical em aspectos da fala e da voz em pessoas com NF1. (2023 NFConference, n.d.).

Quanto às habilidades musicais, ocorreu uma melhora do processamento musical, de modo mais significativo para a percepção melódica e para a memória musical, especialmente nos indivíduos mais jovens, com maiores dificuldades musicais, baixo QI e com maior assiduidade nas sessões de prática musical. Por outro lado, à análise do efeito da intervenção conforme o QI, isoladamente, constatou-se que esse efeito foi maior para os que tiveram os maiores valores de QI.

Efeito semelhante foi observado na habilidade de resolução temporal, avaliada pelo GIN, por estímulos em orelha direita, no qual o efeito também foi maior para os mais jovens e com pior processamento musical e maiores valores do QI.

Embora existam controvérsias na literatura, a discrepância entre o efeito da intervenção no GIN para as avaliações realizadas em orelhas direita e esquerda neste estudo podem ser atribuídas à

vantagem da realização do teste na primeira. A hipótese neurofisiologia consiste na maior mielinização das vias auditivas do hemisfério esquerdo, aonde o processamento dos estímulos provenientes da orelha direita ocorre com maior predominância. (SCHOCHAT, 2008) Outro fator que pode ser atribuído a essa melhora isolada para o teste realizado na orelha direita é o possível efeito do cansaço durante a realização do teste, comprometendo a atenção sustentada durante a atividade, uma vez que a orelha esquerda foi sempre avaliada após a direita, conforme a padronização do protocolo utilizado.

Quanto à ordenação temporal, não foi evidenciada melhora nos escores do teste PPS. Esse resultado foi similar ao encontrado no estudo que investigou os efeitos do treinamento auditivo na NF1. (BATISTA, 2016) A ausência do efeito nesse teste pode estar relacionada a outros domínios cognitivos que são necessários para a realização desse teste, que consistem em funções cognitivas mais complexas e incluem áreas da linguagem. (DELECRODE et al., 2014; MUSIEK, 2002) Outro ponto relevante foi a grande variabilidade interindividual dos sujeitos em relação aos escores do teste, com importante diferença entre os valores mínimo e máximo dos escores em cada etapa, assim como elevado desvio-padrão.

A melhora da resolução temporal e da percepção musical ocorreu de modo concomitante a mudanças eletrofisiológicas relacionadas ao processamento auditivo, nas quais foram constatadas mudanças tanto no complexo P1-N1-P2 como no MMN. Quanto ao primeiro, a latência do potencial N1, nas curvas correspondentes aos estímulos desviantes, no paradigma temporal, foi menor na etapa pós-intervenção. Diferenças nesse potencial já foram identificadas na literatura entre músicos e não músicos, contudo não foram relacionadas à sua latência, mas sim à sua detecção. (KUNG et al., 2014)

A redução da latência do N1 é atribuída na literatura a processos de maturação do córtex auditivo, e também é utilizada no contexto clínico como parâmetro de avaliação da reabilitação auditiva (FRIZZO E ADVINCOLA, 2018) Por ser um potencial predominantemente sensorial, suas características e parâmetros de avaliação sofrem influência das características acústicas dos estímulos utilizados no teste (FRIZZO E ADVINCOLA, 2018; STARR & GOLOB, 2007), o que pode justificar a mudança que ocorreu predominantemente na curva referente aos estímulos desviantes.

Quanto ao MMN, em todos os canais e paradigmas houve uma redução significativa das latências para a sua ocorrência, com efeito ainda mais significativo nos indivíduos com pior

processamento musical e nas mulheres. Essa redução pode ser interpretada como o aumento da velocidade cortical de processamento das diferenças ocorridas entre os estímulos frequentes e desviantes (HONING et al., 2014).

Na NF1 foi constatada previamente uma tendência a menores valores do MMN quanto maiores eram os escores na avaliação de processamento musical (COTA et al., 2018). Outras diferenças nesse potencial ocorrem em função da exposição musical, sendo evidenciado em músicos menores latências e maiores amplitudes, assim como a sua maior ocorrência (CARRION, 2008; SANJU & KUMAR, 2016)

Outros estudos constataram variações em relação às latências do MMN, em diferentes contextos. A frequência da ocorrência desse potencial, assim como maiores valores de amplitude e menores latências se associaram a uma melhor função auditiva cortical, assim como a outras funções cognitivas e comportamentais. (FRIZZO E ADVINCOLA, 2018; KARIOFFILIS et al., 2014; STARR E GOLOB, 2007; TSENG et al., 2021) Por outro lado, na esquizofrenia e no transtorno bipolar, essas mesmas variações podem ser compreendidas como um marcador de maior atividade dos receptores NMDA e do neurotransmissor glutamato, resultando em maior risco de manifestações psicóticas e de mania (HERMENS et al., 2018b; KARIOFILLIS et al., 2014; RAGGI et al., 2022).

Quanto às funções cognitivas investigadas nos testes neuropsicológicos, as que tiveram maiores efeitos da intervenção musical foram a flexibilidade cognitiva; a memória operacional visual e auditiva; a memória de curta duração; o automonitoramento; o controle inibitório; o planejamento e a função visuoespacial, que constituem importantes componentes das funções executivas.(MALLOY-DINIZ et al., 2008)

No teste FDT, o efeito foi significativo nas tarefas relacionadas à flexibilidade cognitiva, com tendência a um efeito maior nos indivíduos com menores valores de QI e maiores dificuldades em percepção musical, de modo semelhante ao efeito que foi observado na avaliação da percepção musical. Por outro lado, nesse teste esse efeito foi maior entre os adultos, e não nos mais jovens.

A melhora das funções executivas também foi constatada pelos testes de Fluência Verbal Alternada, nas categorias “Animais x frutas”, pareadas ou não, assim como no teste Span de Dígitos, nas ordens direta e inversa, com efeito maior nos mais jovens que tinham maiores

valores de QI. No teste Span de dígitos esse efeito também foi maior quanto pior era a percepção musical.

O efeito da prática musical nas funções cognitivas é descrito na literatura, assim como a correlação entre essas habilidades e as habilidades musicais. (CRISCUOLO et al., 2019; DEGÉ et al., 2011; EUGÊNIO et al., 2012; HARGREAVES et al., 2011; LESIUK, 2015; MORENO, 2011; THAUT et al., 2009) Ambos podem ser atribuídos ao modelo multidimensional do processamento musical, que integra diferentes áreas cerebrais, com diferentes funções (BOSO et al., 2006; CAREY et al., 2015; CROSS, 2001; HONING et al., 2015; LEVITIN, 2009; PERETZ & ZATORRE, 2012; SCHLENGER, 2005; STALINSKI, 2012).

É importante ressaltar que o efeito cognitivo da prática musical pode variar conforme a estratégia de intervenção musical empregada, que deve levar em consideração os domínios cognitivos e os elementos comportamentais envolvidos nos objetivos que se deseja alcançar, assim como com as características do sujeito. (CUNHA, 2019; DEVLIN et al., 2019; DUKIC, 2018; KOELSH, 2015; LEINING, 2009; MACHADO, 2019; SACHS, 2011; THAUT, 2010; THAUT 2015) Esses elementos constituem um importante conceito da musicoterapia, para a qual “(...) a música é um meio através do qual se pretende dar possibilidades para que uma outra pessoa se desenvolva, não especificamente na área musical, mas como um todo.” (BARCELOS, 2004) Sendo assim, “(...) é fundamental que aquele que se utiliza da música tenha sempre presente que ela pode exercer várias funções, e que reflita sobre a função com a qual está lidando.” (BARCELOS, 2004)

Considerando os problemas cognitivos associados à NF1, que resultam em dificuldades em percepção musical, em dificuldades de aprendizado e de socialização, o modelo de intervenção musical utilizado nesse estudo foi minuciosamente planejado levando-se em consideração as características clínicas dos sujeitos, bem como os objetivos terapêuticos. Nessa construção, também foi considerada a observação empírica do autor e de outros especialistas em NFs, sobre diferentes situações relatadas por seus pacientes em relação às tentativas frustrantes de se aprender música através de modelos tradicionais, que almejam a expertise e implicam em dedicação ao estudo teórico da música.

Para a construção do presente modelo, também foi considerado o efeito emocional e motivacional da experiência social mediada pela prática musical em grupo, e a concomitante neuromodulação cortical que a socialização exerce em outras funções cerebrais. Logo,

considerando as características intrínsecas da amostra, optou-se por um modelo que permitisse o desenvolvimento da musicalidade por meio de atividades predominantemente práticas, com recursos lúdicos e jogos que exploram outras habilidades cognitivas, paralelamente ao desenvolvimento de habilidades musicais, com ênfase na expressão corporal e no desenvolvimento rítmico. (CUNHA, 2019; KOELSH, 2014, 2015; LAGASSE, 2014; MONTELLO, 1998; MORIÁ & SAMPAIO, 2021; PERLOVSKY, 2010)

Além disso, o fazer musical em conjunto potencializa alguns efeitos cognitivos dessa intervenção (CUNHA, 2019). Os jogos, as brincadeiras e práticas musicais em conjunto implicam na necessidade da interação atenta entre os participantes, para a qual são necessárias também habilidades visuoespaciais, vinculadas ao processamento auditivo e à coordenação de movimentos, seja para a execução dos instrumentos, do canto ou para a participação nos jogos e ensaios, tornando a prática musical em conjunto uma atividade cognitiva mais complexa do que a prática individual.

Dentre as habilidades cognitivas envolvidas nas vivências musicais do presente trabalho, a velocidade de processamento e a acurácia das respostas motoras e verbais foram frequentemente exploradas, diante da necessidade de sincronia com o pulso da música executada em conjunto. A memória operacional foi uma função necessária para o planejamento motor e para o encadeamento dos movimentos corporais, também em sincronia com o pulso. A memória de curto prazo foi necessária para o aprendizado das músicas durante as sessões, e a memória de longa duração, embora não investigada nesse estudo, foi necessária para a execução das músicas aprendidas.

As funções relacionadas ao controle inibitório e à flexibilidade cognitiva, habilidades que também tiveram melhora decorrente da intervenção no presente estudo, foram exploradas principalmente nos jogos de treinamento rítmico, com a inclusão das pausas em diferentes momentos da música, integrados com movimentos específicos de diferentes partes do corpo, atribuídos para diferentes notas musicais. Essas habilidades também foram exploradas em outras atividades, como na realização de mudanças nos arranjos musicais, criados durante a prática musical em conjunto e nas atividades com os tubos melódicos, por exemplo.

Embora as atividades musicais tenham sido predominantemente práticas e em conjunto, as individualidades de cada sujeito foram exploradas pelo educador ou tutor musical, tanto nas atividades em conjunto, como nas aulas específicas dos instrumentos ou de canto. Portanto, não

se pode descartar o viés do possível efeito terapêutico decorrente da maior interação entre o educador e aqueles com maiores dificuldades musicais, inclusive resultando no maior efeito da intervenção em diferentes habilidades cognitivas naqueles que tinham maiores dificuldades musicais.

Outro fator que pode explicar os efeitos da intervenção musical nesse estudo é o papel que a música desempenha fortalecimento dos laços e cooperação sociais (NYKOLSKY, 2023; CURREY, 2020; HARVEY, 2018; MASATAKA, 2009; KOELSH, 2015; SHARDA et al., 2018) mediado por seu efeito no sistema límbico, pela interação de diferentes vias, neurotransmissores e hormônios, com destaque para a serotonina, a dopamina e a ocitocina. (BOWLING, 2023; HARVEY, 2020; MACDONALD, 2010; MARSH et al., 2021).

Considerando as mudanças observadas no MMN, assim como os efeitos emocionais vinculados à música acima descritos, os resultados desse estudo reforçam o modelo que propõe uma interação entre a neuroplasticidade do córtex auditivo, as emoções e o engajamento social, mediante a interação entre as vias glutamatérgicas (neurotransmissor glutamato e os seus receptores *N-methyl-d-aspartate* (NMDA)), que são atribuídas à ocorrência e às mudanças do MMN (HARMS et al., 2018, 2021; HERMENS et al., 2018b; LI et al., 2012; ROSS, 2020; STRELNIKOV, 2007; SUN et al., 2005); as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, pertencentes ao sistema límbico e relacionadas com as emoções; e as vias do córtex orbito-frontal e do cíngulo anterior, aonde a ocitocina atua em sinergismo com o sistema límbico, nos mecanismos de recompensa (EGAWA et al., 2014; HEEKEREN et al., 2008; MACDONALD, 2010; MARSH et al., 2021). A interação entre essas vias e neurotransmissores já foram evidenciadas em outros estudos (HEEKEREN et al., 2008; LOVE, 2014), e presumida por alterações evidenciadas no MMN em pessoas com transtorno depressivo do humor, que apresentam maiores latências e menores amplitudes desse potencial. (TESENG et al., 2021).

6.3 Correlações entre as diferentes funções cognitivas estudadas

As correlações independentes da intervenção que foram encontradas neste estudo também convergem para um modelo de interação entre os déficits musicais e as diferentes disfunções cognitivas que ocorrem na NF1.

Foi constatada uma correlação importante entre a percepção musical e os diferentes aspectos da cognição, predominantemente para as funções executivas, assim como para os aspectos do

processamento auditivo estudados, evidenciadas tanto pelos testes comportamentais como pela avaliação eletrofisiológica.

As funções cognitivas que se correlacionaram de modo significativo com as habilidades musicais foram a atenção seletiva; o automonitoramento; a velocidade de processamento; a capacidade de tomada de decisões, a memória operacional e de curta duração, tanto auditiva como visual; a flexibilidade cognitiva e o controle inibitório, mediante a correlação existente entre os escores da MBEA com o teste dos Cinco Pontos; o FDT, nas categorias “flexibilidade”, “Escolha” e “Inibição”; com o teste Cubos de Corsi e com o teste Span de Dígitos, em suas ordens direta e inversa. (TUCHA, 2012; DE PAULA, 2013; MALLOY-DINIZ, 2008)

Essas correlações acima reforçam a hipótese de que as bases fisiopatológicas descritas na amusia congênita, que geralmente não se associa a problemas em funções executivas, sejam diferentes na amusia que ocorre na NF1 (MILLER, 2019; LIU et al., 2015; PERETZ, 2016).

O processamento musical também se correlacionou de modo significativo com o processamento auditivo temporal, evidenciado principalmente pela correlação entre as tarefas de percepção melódica, de memória musical e o teste utilizado para a avaliação da ordenação temporal, o PPS. A correlação entre o processamento musical e o processamento auditivo já é reconhecido na literatura vigente (ALVES et al., 2018; ENGEL et al., 2019; NASCIMENTO et al., 2014), embora ainda não tivesse sido investigado na NF1.

Para a resolução temporal, foram constatadas correlações entre o GIN e os testes de alternância e flexibilidade do FDT, bem como com o Cubos de Corsi, em sua ordem direta e com o Span de Dígitos, em sua ordem inversa, o que reforça a importância da memória operacional para a realização do teste; e o tempo médio de resposta do ANT, que avalia a velocidade de processamento.

Entre os testes utilizados na avaliação do processamento auditivo temporal (GIN e PPS), não foram encontradas correlações significativas, o que, de certa forma, se justifica pelas diferentes funções às quais esses testes se destinam. O GIN, que consiste na avaliação da habilidade de resolução temporal, se relaciona mais com habilidades perceptuais auditivas menos complexas, em comparação ao PPS, no qual o sujeito precisa dar respostas mediante à análise dos estímulos ouvidos, o que envolve as funções de memória operacional auditiva, atenção seletiva e de controle inibitório (DELECRODE et al., 2014; MUSIEK, 2002; RABELO et al., 2020). Essa complexidade, no presente estudo, foi aumentada pelo padrão de respostas avaliado no PPS,

para as quais os sujeitos eram instruídos a dar respostas verbais, o que demanda a atividade conectiva de ambos os hemisférios cerebrais e a atividade de áreas da linguagem. (BERTICELLI et al., 2021).

O PPS e o GIN também se relacionaram de modo significativo com algumas alterações eletrofisiológicas da audição, sendo evidenciada uma correlação significativa entre o PPS, obtido pela avaliação em ambas as orelhas, com as latências do MMN temporal e espectral. Quanto melhores eram os escores no PPS, menores eram as latências do MMN. Relação semelhante também foi evidenciada entre os escores de acertos no GIN, referente à orelha direita, e a latência do MMN temporal. Houve também correlação entre a ocorrência do MMN temporal e os escores do GIN em ambas as orelhas, assim como uma relação entre o limiar de detecção do GIN com a amplitude do MMN.

Ocorreram também diversas associações entre o MMN e os testes de avaliação das funções executivas, tanto quanto à amplitude do MMN temporal (quanto maior era, melhores eram os escores) quanto para a latência desse potencial (quanto menores eram, melhores eram os escores dos testes).

Além dessas associações encontradas para o MMN, as latências do complexo P1-N1-P2 se correlacionaram com as funções executivas (quanto maiores as latências, melhor a função executiva).

Essas correlações acima descritas, tanto para o MMN como para o complexo P1-N1-P2, que se correlacionaram com melhores resultados nos testes de função executiva, também são descritos como preditores de uma melhor função e de maturação do córtex auditivo (FRIZZO & ADVÍNCOLA, 2018; STARR & GOLOB, 2007)

As inúmeras correlações constatadas neste estudo, entre o processamento auditivo central, musical ou não, e os diferentes constituintes das funções executivas, especialmente a memória operacional, a flexibilidade cognitiva e o controle inibitório, corroboram a hipótese da interação entre essas diferentes funções cognitivas na NF1, contudo, sem uma relação causal evidente entre elas.

6.4 Limitações metodológicas e desafios encontrados para a realização desse estudo

Inicialmente, o presente estudo foi planejado com o desenho de um ensaio clínico, não randomizado, não duplo-cego, com um grupo controle que seria constituído por pessoas com

NF1, e que não receberia a intervenção musical, pareado com o grupo constituído por pessoas com NF1, que receberia a intervenção. Ao término de seis meses esses grupos repetiriam os testes realizados na fase pré-intervenção, e se alternariam: o grupo que recebeu a intervenção ficaria por seis meses sem atividades musicais; e o grupo controle a receberia, por seis meses. Ao final, seriam repetidos os testes, com a possibilidade de avaliação dos efeitos teste-reteste, assim como a avaliação do efeito duradouro da intervenção.

Desde o início, algumas dificuldades impediram prosseguir nesse desenho, sendo a principal delas a dificuldade de conseguir uma amostra com número de pessoas suficiente para o pareamento ajustado conforme as principais características potenciais de viés nos resultados. Por se tratar de uma doença rara, e que ainda tem como característica a grande heterogeneidade das manifestações clínicas, que leva a uma grande variabilidade interindividual, essa dificuldade já foi descrita em outros estudos realizados com pessoas com NF1 (ACOSTA, 2013; ELDRIDGE et al., 1989; HYMAN et al., 2005c; KLEIN-TASMAN et al., 2014; NORTH et al., 2002; PAYNE et al., 2019; COSTA et al., 2016; RICCARDI, 1984)

Além das características relacionadas à NF1, o uso da música como objeto de intervenção tem suas dificuldades específicas, como a impossibilidade da realização de um desenho duplo cego, assim como equiparar a intervenção musical com outra intervenção controle, que poderia minimizar os vieses dos efeitos da socialização nos resultados. (DIMITRIADIS et al., 2023; HARVEY, 2020; KOELSH, 2014; MARSH et al., 2021; MCCRARY et al., 2022)

Outro importante desafio e possível fator de bias foi o longo período entre o término da fase piloto e o início da fase principal, em decorrência da pandemia da covid-19, que resultou na interrupção do início da etapa de coleta de dados pré-intervenção da fase principal, em fevereiro de 2020. Os possíveis impactos da pandemia, tanto pelos efeitos a longo prazo da infecção do coronavírus (covid longa) (CRIVELLI et al., 2022; CROOK et al., 2021), como pelo isolamento social, (BOBO et al., 2020; MEHERALI et al., 2021; SINGH et al., 2020), podem ter comprometido a capacidade cognitiva e a neuroplasticidade dos participantes da fase principal (CRIVELLI et al., 2022; CROOK et al., 2021; IHUNWO et al., 2022; JIANG et al., 2023).

Além disso, apesar do estudo ter sido reiniciado após o controle do número de casos e da gravidade da covid-19, entre as fases pré e pós-intervenção houve três picos com aumento expressivo do número de casos na cidade de Belo Horizonte, onde o estudo foi realizado. (COVID-19 CASOS E OBITOS, nd.) Na semana em que os voluntários começaram a ser

convidados para a pesquisa, foram notificados somente 392 casos. Contudo, logo que iniciaram as coletas de dados, eram 2720, e no início da etapa de intervenção esse número alcançou 6210 novos casos por semana. Ao final dessa etapa, em dezembro de 2022, houve um novo pico de 8100 casos, na última semana de dezembro, seguido por um novo pico de 3210 casos por semana entre janeiro e fevereiro de 2023. Esses dois últimos picos ocorreram entre o final da intervenção e o período em que foram iniciadas as coletas da fase pós-intervenção (COVID-19 CASOS E OBITOS, nd.), aumentando as chances de infecção dos sujeitos da pesquisa. Os dados referentes à infecção pelo coronavírus não foram investigados neste estudo, uma vez que não faziam parte do protocolo de pesquisa.

6.5 Direções futuras

Considerando os efeitos encontrados no presente estudo, que evidenciaram, por meio de testes comportamentais, algumas mudanças em outras funções cognitivas além do processamento auditivo, outros métodos de avaliação poderão ser considerados, como a tomografia por emissão por pósitrons (RAUSCHECKER, 2001); a ressonância magnética morfométrica (HYDE et al., 2006; SCHLAUG et al., 1995); ressonância nuclear magnética funcional e a tractografia por difusão de fluxo (LOUI et al., 2009; POUSTKA et al., 2012).

Em estudos futuros, os efeitos da neuroplasticidade mediada pela música em outras áreas cerebrais também podem ser estudados por meio de outros PEALLs, como o P300, que se relaciona a aspectos atentos vinculados ao processamento auditivo, e o N400, relacionados à compreensão semântica (DUNCAN et al., 2009; OMIGIE et al., 2013).

Para o próprio MMN, assim como para o P300, outros paradigmas relacionados mais intimamente com aspectos da percepção musical, como a percepção de timbres, harmonia e contorno da escala, também podem ser considerados. Em um estudo que comparou as diferenças eletrofisiológicas entre músicos e não músicos, foi evidenciado que as respostas do MMN às diferenças ocorridas em tons puros, método utilizado no presente estudo, foram semelhantes entre os grupos. Contudo, houve diferença significativa quando os estímulos ocorreram decorrentes de outros paradigmas mais refinados para o processamento musical, como o contorno e intervalo melódico (PANTEV et al., 2003)

Considerando que efeito da intervenção musical foi maior nos indivíduos mais jovens da amostra, propõe-se também a investigação desse efeito em crianças, em pesquisas futuras.

7. CONCLUSÃO

Os déficits na percepção musical, no processamento auditivo temporal e nas funções executivas ocorrem de modo concomitante na NF1, e as vivências musicais baseadas em práticas musicais sistemáticas resultaram em melhora dessas funções cognitivas.

Sendo assim, o modelo de intervenção musical realizado nesse estudo deve ser considerado como um recurso terapêutico para os problemas executivos e perceptuais auditivos que ocorrem em adolescentes com NF1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRESTI, A. *Categorical Data Analysis*. Wiley Series in Probability and Statistics. 3 jul. 2002.
- AHLAWAT, S. et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radiology*, v. 49, n. 2, p. 199–219, 1 fev. 2020.
- ALVES, W. A. et al. Influência da prática musical em habilidades do processamento auditivo central: uma revisão sistemática. *Distúrbios da Comunicação*, v. 30, n. 2, p. 364–375, 29 jun. 2018.
- ANAYA, E. M.; PISONI, D. B.; KRONENBERGER, W. G. Long-term musical experience and auditory and visual perceptual abilities under adverse conditions. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 140, n. 3, p. 2074–2081, 1 set. 2016.
- ANGULO-PERKINS, A. et al. Music listening engages specific cortical regions within the temporal lobes: Differences between musicians and non-musicians. *Cortex*, v. 59, p. 126–137, 2014.
- ARBIB, M. A.; LIEBAL, K.; PIKA, S. Primate vocalization, gesture, and the evolution of human language. *Current Anthropology*, v. 49, n. 6, p. 1053–1076, dez. 2008.
- BACK, N. C. F. et al. Central Auditory Processing and Cognitive Functions in Children. *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 26, n. 1, 1 jan. 2022.
- BARBIER, C. et al. Proton MR spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: correlation with T2 hyperintensities. *Neuroradiology*, v. 53, n. 2, p. 141–148, 2011.
- BAR-HAIM, Y. et al. Mismatch negativity in socially withdrawn children. *Biological Psychiatry*, v. 54, n. 1, p. 17–24, 1 jul. 2003.
- BAŞKENT, D.; GAUDRAIN, E. Musician advantage for speech-on-speech perception. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 139, n. 3, p. EL51–EL56, mar. 2016.
- BATISTA, P. B. et al. Auditory temporal processing deficits and language disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *J Commun Disord*, v. 48, p. 18–26, 2014.
- BATISTA, P. B. *TREINAMENTO AUDITIVO ACUSTICAMENTE CONTROLADO EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1*. Belo Horizonte: UFMG, 2016.
- BAUM, S. H.; STEVENSON, R. A.; WALLACE, M. T. Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology*, 2015.
- BEKIUS, A.; COPE, T. E.; GRUBE, M. The Beat to Read: A Cross-Lingual Link between Rhythmic Regularity Perception and Reading Skill. *Front Hum Neurosci*, v. 10, p. 425, 2016.

BEVILACQUA, M. C. ET AL. Tratado de audiologia. 1ª edição ed. São Paulo: Santos Editora: [s.n.].

BHARATHI, G. et al. The potential role of rhythmic entrainment and music therapy intervention for individuals with autism spectrum disorders. *Journal of exercise rehabilitation*, v. 15, n. 2, p. 180–186, 1 abr. 2019.

BILLINGSLEY, R. L. et al. Functional magnetic resonance imaging of phonologic processing in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, v. 18, n. 11, p. 731–740, 2003.

BODATSCH, M. et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biological Psychiatry*, v. 69, n. 10, p. 959–966, 15 maio 2011a.

BOSO, M. et al. Neurophysiology and neurobiology of the musical experience. *Funct Neurol*, v. 21, n. 4, p. 187–191, 2006.

BRANCATISANO, O.; BAIRD, A.; THOMPSON, W. F. Why is music therapeutic for neurological disorders? The Therapeutic Music Capacities Model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 112, p. 600–615, 1 maio 2020.

BRAUN JANZEN, T. et al. Rhythm and Music-Based Interventions in Motor Rehabilitation: Current Evidence and Future Perspectives. *Frontiers in human neuroscience*, v. 15, 17 jan. 2022.

BREMS, H. et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Human mutation*, v. 33, n. 11, p. 1538–1546, nov. 2012.

BRODER-FINGERT, S.; FEINBERG, E.; SILVERSTEIN, M. Music therapy for children with autism spectrum disorder. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2017.

BROSSI, A. B. et al. Verificação das respostas do mismatch negativity (MMN) em sujeitos adultos normais. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 73, n. 6, p. 793–802, dez. 2007.

BROWN, J. A. et al. Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Human molecular genetics*, v. 19, n. 22, p. 4515–4528, jul. 2010.

BROWN, L. S.; JELLISON, J. A. Music research with children and youth with disabilities and typically developing peers: A systematic review. *Journal of Music Therapy*, 2012.

BRUNO, J. L. et al. Altered canonical and striatal-frontal resting state functional connectivity in children with pathogenic variants in the Ras/mitogen-activated protein kinase pathway. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 3, p. 1542–1551, jul. 2022.

BURANELLI, G. et al. Mismatch Negativity (MMN) response studies in elderly subjects. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 75, n. 6, p. 831–838, 2009.

BURKARD F R, D. M. E. J. Auditory Evoked Potentials: Basic Principles and clinical application. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

CARRER, L. R. Music and Sound in Time Processing of Children with ADHD. *Front Psychiatry*, v. 6, p. 127, 2015a.

CARRER, L. R. J. Music and Sound Elements in Time Estimation and Production of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in Psychiatry*, Vol 6 (2015) VO - 6, 2015b.

CHAIX, Y. et al. Deficit in phonological processes: a characteristic of the neuropsychological profile of children with NF1. *Child Neuropsychology*, v. 24, n. 4, p. 558–574, jul. 2018.

CHATTERJEE, D.; HEGDE, S.; THAUT, M. Neural plasticity: The substratum of music-based interventions in neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*, v. 48, n. 2, p. 155–166, 2021.

CHU, H. et al. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. *Biological research for nursing*, v. 16, n. 2, p. 209–217, abr. 2014.

CIMINO, P. J.; GUTMANN, D. H. Neurofibromatosis type 1. Em: *Handbook of Clinical Neurology*. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. v. 148p. 799–811.

COFFEY, E. B. J.; MOGILEVER, N. B.; ZATORRE, R. J. Speech-in-noise perception in musicians: A review. *Hearing research*, v. 352, p. 49–69, 1 set. 2017.

COHEN, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences Second Edition*. 1988.

COORAY, G. et al. A mechanistic model of mismatch negativity in the ageing brain. *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 9, p. 1774–1782, 2014.

CORDER, G. W. F. D. I. *Nonparametric statistics. A step-by-step approach*. . 2. ed. Hoboken: Wiley, 2014.

COSTA, R. M.; SILVA, A. J. Molecular and cellular mechanisms underlying the cognitive deficits associated with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, v. 17, n. 8, p. 646–651, 622–6; discussion 627-9, 2002.

COSYNS, M. et al. Speech fluency in neurofibromatosis type 1. *Journal of Fluency Disorders*, v. 35, n. 1, p. 59–69, mar. 2010.

COSYNS, M. et al. Articulation in schoolchildren and adults with neurofibromatosis type 1. *Journal of Communication Disorders*, v. 45, n. 2, p. 111–120, mar. 2012.

COTA, B. C. L. et al. Amusia and its electrophysiological correlates in neurofibromatosis type 1. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 76, n. 5, 2018.

CROW, A. J. D. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, jul. 2022.

- CUI, X. et al. A review: Music-emotion recognition and analysis based on EEG signals. *Frontiers in neuroinformatics*, v. 16, p. 997282, 25 out. 2022.
- CUNHA, P. et al. Auditory processing disorder evaluations and cognitive profiles of children with specific learning disorder. *Clinical neurophysiology practice*, v. 4, p. 119–127, 1 jan. 2019.
- CURTIS, M. E.; BHARUCHA, J. J. The Minor Third Communicates Sadness in Speech, Mirroring Its Use in Music. *Emotion*, v. 10, n. 3, p. 335–348, jun. 2010.
- DE PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F.; ROMANO-SILVA, M. A. Reliability of working memory assessment in neurocognitive disorders: a study of the Digit Span and Corsi Block-Tapping tasks. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 38, n. 3, p. 262–263, 1 jul. 2016.
- DEVLIN, K.; ALSHAIKH, J. T.; PANTELYAT, A. Music Therapy and Music-Based Interventions for Movement Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* Current Medicine Group LLC 1, , 1 nov. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720865/>>. Acesso em: 1 jul. 2020
- DITTINGER, E. et al. Fast brain plasticity during word learning in musically-trained children. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 11, jul. 2017.
- DITTINGER, E.; KORKA, B.; BESSON, M. Evidence for Enhanced Long-term Memory in Professional Musicians and Its Contribution to Novel Word Learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, p. 1–21, jul. 2020.
- DOHERTY, A. C. et al. Motor Function and Physiology in Youth With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatric neurology*, v. 143, p. 34–43, 1 jun. 2023.
- EBY, N. S. et al. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior, and magnetic resonance imaging. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 61, n. 8, p. 972–978, jul. 2019.
- ELBERLING, C. Auditory electrophysiology: spectral analysis of cochlear and brain stem evoked potentials. A comment on: Kevanishvili and Aphonchenko: “Frequency composition of brain stem auditory evoked potentials”. *Scand Audiol*, v. 8, n. 1, p. 57–64, 1979.
- ENGEL, A. C.; BUENO, C. D.; SLEIFER, P. Treinamento musical e habilidades do processamento auditivo em crianças: revisão sistemática. *Audiology - Communication Research*, v. 24, 2019.
- EUGÊNIO, M. L.; ESCALDA, J.; LEMOS, S. M. A. Desenvolvimento cognitivo, auditivo e linguístico em crianças expostas à música: produção de conhecimento nacional e internacional. *CEFAC*, v. 14, n. 5, p. 992–1003, 2012.
- FAMITAFRESHI, H.; KARIMIAN, M. Overview of the Recent Advances in Pathophysiology and Treatment for Autism. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, v. 17, n. 8, p. 590–594, 6 jul. 2018.

FARIA, L. P. G. et al. Prevalência de um fenótipo inédito na Neurofibromatose do Tipo 1 – Dados preliminares. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 22, n. (4), p. 363–368, 2012.

FEATHERSTONE, R. E.; MELNYCHENKO, O.; SIEGEL, S. J. Mismatch negativity in preclinical models of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 191, p. 35–42, 1 jan. 2018.

FERREIRA, M. M.; IKUTA, C. Y. Aplicação da versão reduzida da bateria Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) em pacientes afásicos de expressão e disártricos. *Revista Brasileira de Musicoterapia*, p. 85 a 103, 2015.

FILIPPI, P. et al. Temporal modulation in speech, music, and animal vocal communication: evidence of conserved function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1453, n. 1, p. 99–113, 2019.

FIVEASH, A. et al. Processing Rhythm In Speech And Music: Shared Mechanisms And Implications For Developmental Speech And Language Disorders. *Neuropsychology*, v. 35, n. 8, p. 771–791, 2021.

FORSBLOM, A. et al. Therapeutic role of music listening in stroke rehabilitation. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1169, p. 426–430, 2009.

FRIEDMAN, J. M. Neurofibromatosis 1. *GeneReviews*, p. [no pagination], 21 abr. 2022.

GARRIDO, M. I. et al. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*, v. 120, n. 3, p. 453–463, 2009.

GARVIN, P. L.; HJELMSLEV, L.; WHITFIELD, F. J. Prolegomena to a Theory of Language. *Language*, v. 30, n. 1, p. 69, jan. 1954.

GEORGE, E. M.; COCH, D. Music training and working memory: An ERP study. *Neuropsychologia*, 2011.

GHASEMTABAR, S. N. et al. Music therapy: An effective approach in improving social skills of children with autism. *Adv Biomed Res*, v. 4, p. 157, 2015.

GORDON, R. L. et al. Musical rhythm discrimination explains individual differences in grammar skills in children. *Dev Sci*, v. 18, n. 4, p. 635–644, 2015.

GRAHN, J. A. See what I hear? Beat perception in auditory and visual rhythms. *Exp Brain Res*, v. 220, n. 1, p. 51–61, 2012.

GRAHN, J. A.; BRETT, M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 19, n. 5, p. 893–906, jul. 2007.

GU, C.; BI, H. Y. Auditory processing deficit in individuals with dyslexia: A meta-analysis of mismatch negativity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 116, p. 396–405, 1 set. 2020a.

- GUNTEKIN, B.; BASAR, E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*, v. 103, p. 43–52, 2016.
- GUTMANN, D. H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, jul. 2017.
- HABIB, M. et al. Music and Dyslexia: A New Musical Training Method to Improve Reading and Related Disorders. *Front Psychol*, v. 7, p. 26, 2016.
- HARDY, M. W.; LAGASSE, A. B. Rhythm, movement, and autism: using rhythmic rehabilitation research as a model for autism. *Frontiers in integrative neuroscience*, v. 7, n. MAR, p. 19, 10 fev. 2013.
- HEEKEREN, K. et al. Mismatch negativity generation in the human 5HT2A agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Psychopharmacology*, v. 199, n. 1, p. 77–88, jul. 2008.
- HERMENS, D. F.; CHITTY, K. M.; KAUR, M. Mismatch negativity in bipolar disorder: A neurophysiological biomarker of intermediate effect? *Schizophrenia research*, v. 191, p. 132–139, 1 jan. 2018.
- HYDE, K. L.; ZATORRE, R. J.; PERETZ, I. Functional MRI evidence of an abnormal neural network for pitch processing in congenital amusia. *Cereb Cortex*, v. 21, n. 2, p. 292–299, 2011.
- HYMAN, S. L.; SHORES, A.; NORTH, K. N. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, v. 65, n. 7, p. 1037–1044, 2005.
- JAMES, R. et al. Music Therapy for Individuals with Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015.
- JEAN-JACQUES RUSSEAU; FULVIA M. L. MORETTO. *Ensaio sobre a origem das línguas*. Editora da Unicamp, 2008.
- JUSLIN, P. N.; SLOBODA, J. A. *Music and emotion: Theory and research*. New York, NY, US: Oxford University Press, 2001.
- KAHRAMAN, S. et al. Evaluation of central auditory processing in musicians and non-musicians. *International Tinnitus Journal*, v. 25, n. 1, p. 118–123, 1 jun. 2021.
- KAWAKUBO, Y. et al. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *NeuroReport*, v. 17, n. 10, p. 1043–1046, jun. 2006.
- KOELSCH, S. Investigating emotion with music: neuroscientific approaches. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005.
- KOELSCH, S. A neuroscientific perspective on music therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Anais.2009.
- KOELSCH, S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci*, v. 15, n. 3, p. 170–180, 2014.

KOELSCH, S. Music-evoked emotions: principles, brain correlates, and implications for therapy. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1337, p. 193–201, 2015.

KOINI, M. et al. White matter microstructure of patients with neurofibromatosis type 1 and its relation to inhibitory control. *Brain imaging and behavior*, v. 11, n. 6, p. 1731–1740, 1 dez. 2017.

KRAUS, N. et al. Auditory learning through active engagement with sound: biological impact of community music lessons in at-risk children. *Front Neurosci*, v. 8, p. 351, 2014.

KRAUS, N.; SLATER, J. Music and language: relations and disconnections. *Handb Clin Neurol*, v. 129, p. 207–222, 2015.

KRAUS, N.; WHITE-SCHWOCH, T. Neurobiology of Everyday Communication: What Have We Learned from Music? *Neuroscientist*, v. 23, n. 3, p. 287–298, 1 jun. 2017.

KRAUSE, B. *The Great Animal Orchestra: Finding the Origins of Music in the World's*. 1. ed. [s.l.] Little, Brown and Company, 2012.

KRAUSZ, L. S. *As musas: poesia e divindade na Grécia arcaica*. [s.l.] EdUSP, 2007.

KUJALA, T.; NAATANEN, R. The mismatch negativity in evaluating central auditory dysfunction in dyslexia. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 25, n. 6, p. 535–543, 2001.

LAM, H. L. et al. Effects of Music Therapy on Patients with Dementia-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, v. 5, n. 4, 1 set. 2020.

LAPPE, C.; STEINSTRATER, O.; PANTEV, C. Rhythmic and melodic deviations in musical sequences recruit different cortical areas for mismatch detection. *Front Hum Neurosci*, v. 7, p. 260, 2013.

LARGE, E. W.; HERRERA, J. A.; VELASCO, M. J. Neural Networks for Beat Perception in Musical Rhythm. *Front Syst Neurosci*, v. 9, p. 159, 2015.

LEGIUS, E. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, v. 23, n. 8, p. 1506–1513, 1 ago. 2021.

LEINIG, C. *A Música e a Ciência se encontram: Um estudo integrado entre a música, a ciência e a Musicoterapia*. Curitiba: Editora Juruá, 2009.

LEMON, J. Music therapy: sharing the sounds of life. *Contemp Longterm Care*, v. 14, n. 6, p. 96, 1991.

LENT, R. *Cem bilhoes de neuronios: conceitos fundamentais de neurociência*. . 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

LEVITIN, D. J. *This Is Your Brain on Music: The Science of a Human Obsession*. 1. ed. [s.l.] Plume Books, 2007. v. 1

- LEVITIN, D. J.; GRAHN, J. A.; LONDON, J. The Psychology of Music: Rhythm and Movement. *Annual Review of Psychology*, v. 69, n. 1, p. 51–75, jul. 2018.
- LI, J.; WANG, S.; LI, X. [Development of study on NMDA receptor with auditory plasticity and learning memory]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, v. 26, n. 13, p. 618–623, 2012.
- LIU, F. et al. A music perception disorder (congenital amusia) influences speech comprehension. *Neuropsychologia*, v. 66, p. 111–118, 2015.
- LOUI, P. et al. Enhanced cortical connectivity in absolute pitch musicians: a model for local hyperconnectivity. *J Cogn Neurosci*, v. 23, n. 4, p. 1015–1026, 2011.
- LOUI, P.; ALSOP, D.; SCHLAUG, G. Tone deafness: a new disconnection syndrome? *J Neurosci*, v. 29, n. 33, p. 10215–10220, 2009.
- MACCOLLIN, M. et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*, v. 64, n. 11, p. 1838–1845, 14 jun. 2005.
- MAILLARD, E. et al. Are musical activities associated with enhanced speech perception in noise in adults? A systematic review and meta-analysis. *Current research in neurobiology*, v. 4, p. 100083, 2023.
- MASATAKA, N. The origins of language and the evolution of music: A comparative perspective. *Physics of Life Reviews*, v. 6, n. 1, p. 11–22, mar. 2009.
- MCPARTLAND, J. et al. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 45, n. 7, p. 1235–1245, 2004.
- MENDONÇA, J. E.; LEMOS, S. M. A. Relações entre prática musical, processamento auditivo e apreciação musical em crianças de cinco anos. *Rev ABEM*, v. 23, n. (1), p. 58–66, 2010.
- MENON, V.; LEVITIN, D. J. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage*, v. 28, n. 1, p. 175–184, 2005.
- MERRIAN, A. P. *The Anthropology of Music*. [s.l.] Northwestern University Press, 1964.
- MIENDLARZEWSKA, E. A.; TROST, W. J. How musical training affects cognitive development: Rhythm, reward and other modulating variables. *Frontiers in Neuroscience* Frontiers Research Foundation, , 2014.
- MILLER, A. H.; HALLORAN, M. C. Mechanistic insights from animal models of neurofibromatosis type 1 cognitive impairment. *DMM Disease Models and Mechanisms*, v. 15, n. 8, 1 ago. 2022a.
- MOREAU, P.; JOLICOEUR, P.; PERETZ, I. Pitch discrimination without awareness in congenital amusia: evidence from event-related potentials. *Brain Cogn*, v. 81, n. 3, p. 337–344, 2013.

MORENO, S. Can music influence language and cognition? *Contemporary Music Review*, 2009.

MORENO-MORALES, C. et al. Music Therapy in the Treatment of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, v. 7, p. 1–11, 19 maio 2020.

MOROTTI, H. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 63, n. 2, p. 226–232, 1 fev. 2021.

MOUTAL, A.; DUSTRUDE, E. T.; KHANNA, R. Sensitization of Ion Channels Contributes to Central and Peripheral Dysfunction in Neurofibromatosis Type 1. *Molecular neurobiology*, v. 54, n. 5, p. 3342–3349, 1 jul. 2017.

MUSIEK, F. E. Frequency (pitch) and duration pattern tests. *J Am Acad Audiol*, v. 5, n. 4, p. 265–268, 1994.

NAATANEN, R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear*, v. 16, n. 1, p. 6–18, 1995.

NÄÄTÄNEN, R. et al. The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology*, v. 115, n. 1, p. 140–144, 2004.

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

NAATANEN, R. et al. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr*, v. 27, n. 4, p. 451–466, 2014.

NAATANEN, R.; ALHO, K. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr*, v. 7, n. 4, p. 315–320, 1995.

NAN, Y. et al. Subgroup differences in the lexical tone mismatch negativity (MMN) among Mandarin speakers with congenital amusia. *Biol Psychol*, v. 113, p. 59–67, 2016.

Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*, v. 45, n. 5, p. 575–578, 1988.

NGUYEN, H. T. et al. Neurofibromatosis type 1 alternative splicing is a key regulator of Ras/ERK signaling and learning behaviors in mice. *Human Molecular Genetics*, v. 26, n. 19, p. 3797–3807, 1 out. 2017.

NUNES-SILVA, M.; HAASE, V. G. Montreal Battery of Evaluation of Amusia - Validity evidence and norms for adolescents in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Dement Neuropsychol*, v. 6, n. 14, p. 244–252, 2012.

NUPAN, M. M. T. et al. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in pediatrics*, v. 5, p. 227, jul. 2017.

OLAKUNBI, D. et al. Evaluation of musical skills in children with a diagnosis of an auditory processing disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, v. 74, n. 6, p. 633–636, 2010.

OMIGIE, D. et al. Electrophysiological correlates of melodic processing in congenital amusia. *Neuropsychologia*, v. 51, n. 9, p. 1749–1762, 2013.

OZERNOV-PALCHIK, O.; PATEL, A. D. Musical rhythm and reading development: Does beat processing matter? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018.

PAAVILAINEN, P. The mismatch-negativity (MMN) component of the auditory event-related potential to violations of abstract regularities: a review. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, v. 88, n. 2, p. 109–123, jul. 2013.

PAQUETTE, N. et al. Neurophysiological correlates of auditory and language development: A mismatch negativity study. *Developmental Neuropsychology*, v. 38, n. 6, p. 386–401, 1 ago. 2013.

PARBERY-CLARK, A. et al. Musician enhancement for speech-in-noise. *Ear and Hearing*, v. 30, n. 6, p. 653–661, dez. 2009.

PASMANT, E. et al. Neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype. *Journal of Medical Genetics*, v. 49, n. 8, p. 483–489, ago. 2012.

PATEL, A. D.; MORGAN, E. Exploring Cognitive Relations Between Prediction in Language and Music. *Cogn Sci*, 2016.

PERETZ, I. Neurobiology of Congenital Amusia. *Trends Cogn Sci*, v. 20, n. 11, p. 857–867, 2016.

PERETZ, I.; BRATTICO, E.; TERVANIEMI, M. Abnormal electrical brain responses to pitch in congenital amusia. *Ann Neurol*, v. 58, n. 3, p. 478–482, 2005.

PERETZ, I.; CHAMPOD, A. S.; HYDE, K. Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Ann N Y Acad Sci*, v. 999, p. 58–75, 2003.

PERETZ, I.; VUVAN, D. Prevalence of Congenital Amusia. *bioRxiv*, 2016.

PERETZ, I.; ZATORRE, R. J. Brain organization for music processing. *Annu Rev Psychol*, v. 56, p. 89–114, 2005.

PETER, V.; MCARTHUR, G.; THOMPSON, W. F. Discrimination of stress in speech and music: A mismatch negativity (MMN) study. *Psychophysiology*, v. 49, n. 12, p. 1590–1600, 2012.

PHILLIPS-SILVER, J. et al. Born to dance but beat deaf: a new form of congenital amusia. *Neuropsychologia*, v. 49, n. 5, p. 961–969, 2011.

PLOTKIN, S. R. et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 24, n. 9, p. 1967–1977, 1 set. 2022.

PUTKINEN, V. et al. Investigating the effects of musical training on functional brain development with a novel Melodic MMN paradigm. *Neurobiol Learn Mem*, v. 110, p. 8–15, 2014.

RAGGI, A.; LANZA, G.; FERRI, R. Auditory mismatch negativity in bipolar disorder: A focused review. *Reviews in the Neurosciences*, v. 33, n. 1, p. 17–30, 1 jan. 2022.

RICCARDI, V. M. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *New England Journal of Medicine*, v. 305, n. 27, p. 1617–1627, 31 dez. 1981.

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

RODRIGUES, L. O. et al. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 72, n. 3, p. 241–250, 2014.

ROGGIA, S. M.; COLARES, N. T. O mismatch negativity em pacientes com distúrbios do processamento auditivo (central). *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 74, n. 5, p. 705–711, 2008.

ROSEN, S.; COHEN, M.; VANNAISEGARAM, I. Auditory and cognitive abilities of children suspected of auditory processing disorder (APD). *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, v. 74, n. 6, p. 594–600, jun. 2010.

ROSENTHAL, J. A. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. https://doi.org/10.1300/J079v21n04_02, v. 21, n. 4, p. 37–59, 11 out. 2008.

SABOL, Z. et al. Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study. *Croat Med J*, v. 52, n. 4, p. 488–496, 2011.

SACKS, O. *Alucinações musicais: Relatos sobre a música e cérebro*. Tradução: Laura Teixeira Mota. Segunda edição ed. [s.l: s.n.].

SANJU, H. K.; MOHANAN, A.; KUMAR, P. Mismatch negativity. *Indian Journal of Otology*, v. 21, n. 2, p. 81–87, 2015.

SÄRKÄMÖ, T. Cognitive, emotional, and neural benefits of musical leisure activities in aging and neurological rehabilitation: A critical review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, v. 61, n. 6, p. 414–418, 1 nov. 2018.

SCHWARTZ, S.; SHINN-CUNNINGHAM, B.; TAGER-FLUSBERG, H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 87, p. 106–117, jul. 2018.

SHIRAMATSU, T. I.; TAKAHASHI, H. Mismatch-negativity (MMN) in animal models: Homology of human MMN? *Hearing Research*, v. 399, p. 107936, 1 jan. 2021.

SIDIRAS, C. et al. Deficits in Auditory Rhythm Perception in Children With Auditory Processing Disorder Are Unrelated to Attention. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, p. 468969, 6 set. 2019.

SILVA, C. M. DA; SANTOS BAGGI, C. A. DOS; REZENDE, N. A. DE. Avaliação da motricidade orofacial em indivíduos com neurofibromatose tipo 1. *Revista CEFAC*, v. 17, n. 1, p. 100–110, 1 fev. 2015.

SNOWDON, C. T.; ZIMMERMANN, E.; ALTENMÜLLER, E. Music evolution and neuroscience. *Progress in brain research*, v. 217, p. 17–34, 2015.

STEVENSON, R. A. et al. Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *J Neurosci*, v. 34, n. 3, p. 691–697, 2014.

STEVENSON, R. A. et al. Keeping time in the brain: Autism spectrum disorder and audiovisual temporal processing. *Autism Res*, v. 9, n. 7, p. 720–738, 2016.

STONE, J. L. et al. Brainstem auditory evoked potentials--a review and modified studies in healthy subjects. *J Clin Neurophysiol*, v. 26, n. 3, p. 167–175, 2009.

SUN, W. et al. Changes in NMDA receptor expression in auditory cortex after learning. *Neurosci Lett*, v. 374, n. 1, p. 63–68, 2005.

Terapia musical para a NF1? Uma história interessante (parte 1) - AMANF. Disponível em: <<https://amanf.org.br/2016/02/terapia-musical-para-a-nf1-uma-historia-interessante-parte-1/>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

THAUT, M. H. Neurologic music therapy in cognitive rehabilitation. *Music Perception*, 2010.

THAUT, M. H.; MCINTOSH, G. C.; HOEMBERG, V. Neurobiological foundations of neurologic music therapy: rhythmic entrainment and the motor system. *Frontiers in Psychology*, v. 5, 18 fev. 2015.

THAUT, M. H.; PETERSON, D. A.; MCINTOSH, G. C. Temporal entrainment of cognitive functions: musical mnemonics induce brain plasticity and oscillatory synchrony in neural networks underlying memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005.

TIERNEY, A.; KRAUS, N. Music training for the development of reading skills. *Progress in brain research*, v. 207, p. 209–241, 2013.

TILLMANN, B.; ALBOUY, P.; CACLIN, A. Congenital amusias. *Handbook of clinical neurology*, v. 129, p. 589–605, 2015.

- TRANCHANT, P.; PERETZ, I. Basic timekeeping deficit in the Beat-based Form of Congenital Amusia. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, jul. 2020.
- TRIMBLE, M.; HESDORFFER, D. Music and the brain: the neuroscience of music and musical appreciation. *BJPsych. International*, v. 14, n. 2, p. 28–31, jul. 2017.
- TROST, W. et al. Mapping aesthetic musical emotions in the brain. *Cerebral Cortex*, v. 22, n. 12, p. 2769–2783, dez. 2012.
- TUCHA, L. et al. The Five-Point Test: Reliability, Validity and Normative Data for Children and Adults. *PLoS ONE*, v. 7, n. 9, p. 46080, 24 set. 2012.
- UMBRELLO, M. et al. Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Minerva anesthesiologica*, v. 85, n. 8, p. 886–898, 2019.
- UPADHYAYA, M.; COOPER, D. N. Neurofibromatosis Type 1. *Molecular and Cellular Biology*. Cardiff, United Kingdom: Springer Heidelberg New York Dordrecht London, 2012.
- VAN DER STEEN, J. T. et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 5, n. 5, 2 maio 2017.
- VASUKI, P. R. M. et al. Musicians' edge: A comparison of auditory processing, cognitive abilities and statistical learning. *Hearing Research*, v. 342, p. 112–123, jul. 2016.
- VINK, A. C.; BRUINSMA, M. S.; SCHOLTEN, R. J. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20 out. 2003.
- VLASKAMP, C. et al. Auditory processing in autism spectrum disorder: Mismatch negativity deficits. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, v. 10, n. 11, p. 1857–1865, jul. 2017.
- VUUST, P. et al. The sound of music: differentiating musicians using a fast, musical multi-feature mismatch negativity paradigm. *Neuropsychologia*, v. 50, n. 7, p. 1432–1443, 2012.
- VUUST, P. et al. Comprehensive auditory discrimination profiles recorded with a fast parametric musical multi-feature mismatch negativity paradigm. *Clin Neurophysiol*, v. 127, n. 4, p. 2065–2077, 2016.
- VUUST, P.; GEBAUER, L. K.; WITEK, M. A. G. Neural underpinnings of music: the polyrhythmic brain. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 829, p. 339–356, 2014.
- WALSH, S.; CAUSER, R.; BRAYNE, C. Does playing a musical instrument reduce the incidence of cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. *Aging and Mental Health* Routledge, , 2019.
- WATSON, T. Music therapy with adults with learning disabilities. *The Handbook of Music Therapy*, 2013.

WILLIAMSON, V. J.; STEWART, L. Congenital amusia. *Handb Clin Neurol*, v. 111, p. 237–239, 2013.

YOO, G. E.; KIM, S. J. Dyadic drum playing and social skills: Implications for rhythm-mediated intervention for children with autism spectrum disorder. *Journal of Music Therapy*, v. 55, n. 3, p. 340–375, 8 set. 2018.

YOO, J.; BIDELMAN, G. M. Linguistic, perceptual, and cognitive factors underlying musicians' benefits in noise-degraded speech perception. *Hearing Research*, v. 377, p. 189–195, 1 jun. 2019.

YU, X.; LIU, T.; GAO, D. The Mismatch Negativity: An Indicator of Perception of Regularities in Music. *Behav Neurol*, v. 2015, p. 469508, 2015.

ZATORREA, R. J.; SALIMPOOR, V. N. From perception to pleasure: Music and its neural substrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. SUPPL2, p. 10430–10437, 18 jun. 2013.

ZHANG, F. et al. Music therapy for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

ZHOU, Z.; ZHU, H.; CHEN, L. Effect of Aripiprazole on Mismatch Negativity (MMN) in Schizophrenia. *PLoS ONE*, v. 8, n. 1, 7 jan. 2013.

ANEXOS

1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para pais ou responsáveis de adolescentes de 12 anos ou mais e menores de 18 anos

Título da Pesquisa: AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.

Este é um convite para a participação voluntária do seu filho ou tutelado em uma pesquisa que investigará o efeito do treinamento musical em algumas habilidades musicais, cognitivas e auditivas, em pessoas com Neurofibromatose tipo 1 (NF1), acompanhadas no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (CRNF-HC/UFMG).

Por favor, leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para que seu filho ou tutelado participe da pesquisa.

1. Objetivos do estudo

Nos estágios iniciais desse estudo foi constatado que a maioria das pessoas avaliadas com NF1 têm amusia, que consiste em dificuldades em perceber alguns aspectos da música, como o ritmo e a melodia. Uma vez que também são comuns na doença outros problemas cognitivos, como a dificuldade de aprendizado e de socialização, déficit de atenção, desordens de linguagem e transtorno do processamento auditivo (dificuldade do cérebro compreender os sons mesmo com a audição preservada nas orelhas), os principais objetivos dessa fase do estudo são: investigar se existe alguma correlação entre esses problemas e a amusia; avaliar se o treinamento musical pode resultar em alguma melhora de algumas funções cerebrais, tais como: a percepção musical; o processamento auditivo; a habilidade de focar e sustentar a atenção; a capacidade de planejar e executar algumas atividades de modo ordenado; alguns tipos de memória; alguns aspectos da linguagem e a habilidade de socializar com outros indivíduos.

2. Procedimentos de avaliação:

Seu filho ou tutelado está convidado a participar das seguintes avaliações:

- a) Entrevista sobre antecedentes musicais, com perguntas sobre a experiência musical prévia e atual.
- b) Exames audiológicos básicos: Audiometria Tonal Limiar e Imitanciometria, que avaliam a audição.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity, que é um tipo específico de eletroencefalograma. Nele são registrados em um computador a atividade de algumas áreas do cérebro, captada por eletrodos colocados na superfície da testa e das orelhas, enquanto a pessoa examinada ouve determinados tipos de sons.
- d) Avaliação do processamento auditivo, que consiste em outros testes da audição, que também avaliam como o cérebro percebe alguns tipos de som.
- e) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina como o cérebro percebe alguns componentes da música, como melodia e ritmo.
- f) Bateria de testes de avaliação cognitiva, que avaliam as habilidades de focar e manter a atenção em alguma atividade; algumas habilidades de linguagem; a função executiva, que consiste na capacidade de planejar e executar algumas ações em organizadas de modo sequencial; a memória operacional, que é um tipo de memória de curta duração, necessária para a compreensão e execução de algumas tarefas; as habilidades de socialização; e a inteligência geral, aferida através do Quociente de Inteligência (QI).
- g) Exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do encéfalo, sem a necessidade de injeção de contraste na veia. Nesse exame investigamos a presença de alguma anormalidade no cérebro através de imagens.

Todas as avaliações descritas nos **procedimentos de avaliação** serão realizadas antes do início do treinamento musical, que terá duração de 24 semanas (6 meses). Após esse período, serão realizadas novas avaliações, que correspondem aos itens “c”, “d”, “e” e “f”, com o intuito de se investigar os possíveis efeitos do treinamento musical em habilidades cognitivas, auditivas e musicais.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

A duração dos testes é de 10 minutos para o questionário de habilidades musicais; 20 minutos para os exames audiológicos básicos; 30 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição; 45 minutos para a avaliação de déficits musicais; 1 hora e 30 minutos para a bateria de testes cognitivos; 30 minutos para a avaliação do processamento auditivo; 20 minutos para o exame de ressonância magnética de encéfalo. Os exames/testes serão realizados em 2 dias diferentes, visando minimizar o cansaço e/ou desconforto dos participantes.

Seu filho ou tutelado que optar pelas aulas de canto também poderá ser convidado para a realização de uma avaliação da voz e de aspectos relacionados à força e à mobilidade da língua, dos lábios, e da bochecha, assim como uma avaliação da mastigação, deglutição e da fala. Essas avaliações duram em torno de duas horas, e serão realizadas em um dia a parte dos outros testes, a fim de se evitar o cansaço e a fadiga.

O treinamento musical consistirá em duas aulas de música semanais, cada uma com cerca de 1 hora de duração, sendo uma delas de musicalização em conjunto e outra individual ou em grupos menores, com o instrumento de preferência do participante (flauta doce, canto, violão, ukulelê, teclado ou percussão). Além disso, serão propostas tarefas semanais a serem realizadas em casa, individualmente. Os instrumentos musicais serão disponibilizados pelo pesquisador responsável, e emprestados aos participantes durante o período em treinamento. Ao término do período de treinamento os instrumentos precisarão ser devolvidos ao pesquisador responsável.

Os riscos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço, ansiedade e constrangimento durante os testes de avaliação e durante as aulas de música; ao desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e nas orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição; e à ansiedade ou fobia durante o exame de ressonância magnética. Portadores de componentes metálicos não removíveis que contraindiquem a realização da ressonância magnética, como dispositivos cardíacos implantados, por exemplo, não serão submetidos a esse exame, obedecendo-se às normas de segurança vigentes e aos protocolos baseados em evidências científicas. Cada participante será avaliado minuciosamente pelo radiologista e pelo pesquisador em relação às possíveis contraindicações ao exame.

3. Realização da pesquisa

Essa pesquisa será conduzida pelo CRNF-HC/UFG, por meio do programa de pós-graduação em Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da UFG. Envolve professores e pesquisadores do Centro de Referência em Neurofibromatoses, do departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFG, além de outros pesquisadores e de educadores colaboradores. Os testes serão aplicados por médicos, fonoaudiólogos, psicólogos e por alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia e de Psicologia da UFG, com a supervisão dos professores responsáveis. As aulas de música serão ministradas na faculdade de medicina da UFG ou no Centro de Referência da Juventude, por educadores musicais voluntários, que possuem formação superior em música ou musicoterapia. As aulas serão sempre supervisionadas pelo responsável dessa pesquisa.

4. Local das avaliações

As avaliações fonoaudiológicas, auditivas, eletrofisiológicas, da percepção musical e da cognição serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFG, localizado na Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 285, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Os exames de Ressonância Magnética de encéfalo serão realizados no Centro de Tomografia Computadorizada de Minas Gerais, localizado na Av. Francisco Sales, 1428 - Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

As aulas de música ocorrerão na faculdade de medicina da UFG e no Centro de Referência da Juventude, localizado na Rua Guaicurus, 50, no estúdio de música (2º andar) - Centro, Belo Horizonte, MG.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

5. Participação voluntária e ressarcimento de custos

Os gastos referentes ao transporte para a realização dos testes e para as aulas de música serão ressarcidos aos participantes da pesquisa, assim como será oferecido um lanche nos locais de aula ou de avaliação.

Como a sua participação é voluntária, não há qualquer outro compromisso financeiro entre você ou seu filho ou tutelado e a equipe do Centro de Referência em Neurofibromatoses, nem com a UFMG.

6. Liberdade de recusa e de desistência

Como a participação é voluntária, você ou o indivíduo do qual é responsável poderão negar o consentimento ou assentimento, ou mesmo se retirar em qualquer fase da pesquisa, sem sofrer qualquer espécie de penalidade ou prejuízo.

7. Garantia do sigilo

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos, publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras, sem revelar a identidade do indivíduo pelo qual você é responsável.

Garantimos ao participante da pesquisa e ao seu responsável o recebimento de uma via desse presente instrumento assinada pelo pesquisador responsável.

Estamos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes ou durante a execução da mesma. Em caso de dúvidas futuras, você pode entrar em contato com os pesquisadores por telefone ou e-mail (ver números de telefone e endereço de email abaixo).

Agradecemos a sua atenção e valiosa colaboração.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável da pesquisa. Professora Adjunto do Departamento de Fonoaudiologia da UFMG. Av: Alfredo Balena, 190 Santa Efigênia CEP 30130100 - Belo Horizonte, MG – Brasil. Telefone: (31) 3409-9791. Email: lmacedo.luciana@gmail.com

Bruno César Lage Cota – Pesquisador. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico clínico no Centro de Referência em Neurofibromatose do Hospital das Clínicas da UFMG. Alameda Álvaro Celso 55, sala 226 – Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. Tel (31) 3409-9560 (31) 99851-8284. Email: brucezar@hotmail.com.br

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG). Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2º andar- sala 2005 - Campus Pampulha-UFMG Tel. 0xx31/3409-4592, email: coep@prpq.ufmg.br

Eu,, abaixo assinado, declaro ter sido informado sobre os procedimentos e propostas da pesquisa “Amusia como Distúrbio Auditivo Central na Neurofibromatose tipo 1”, e aceito que, do qual sou responsável legal, participe da mesma.

Belo Horizonte, de de

(assinatura do responsável)

(assinatura do pesquisador)

2 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para adolescentes com 12 anos ou mais e menores de 18 anos.

Título da Pesquisa: AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.

Este é um convite para a sua participação voluntária em uma pesquisa que investigará o efeito do treinamento musical em algumas habilidades musicais, cognitivas e auditivas, em pessoas com Neurofibromatose tipo 1 (NF1), acompanhadas no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (CRNF-HC/UFMG).

Por favor, leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.

1. Objetivos do estudo

Nos estágios iniciais desse estudo foi constatado que a maioria das pessoas avaliadas com NF1 têm amusia, que consiste em dificuldades em perceber alguns aspectos da música, como o ritmo e a melodia. Uma vez que também são comuns na doença outros problemas cognitivos, como a dificuldade de aprendizado e de socialização, déficit de atenção, desordens de linguagem e transtorno do processamento auditivo (dificuldade do cérebro compreender os sons mesmo com a audição preservada nas orelhas), os principais objetivos dessa fase do estudo são: investigar se existe alguma correlação entre esses problemas e a amusia; avaliar se o treinamento musical pode resultar em alguma melhora de algumas funções cerebrais, tais como: a percepção musical; o processamento auditivo; a habilidade de focar e sustentar a atenção; a capacidade de planejar e executar algumas atividades de modo ordenado; alguns tipos de memória; alguns aspectos da linguagem e a habilidade de socializar com outros indivíduos.

2. Procedimentos de avaliação:

Você está convidado a participar das seguintes avaliações:

- a) Entrevista sobre antecedentes musicais, com perguntas sobre a experiência musical prévia e atual.
- b) Exames audiológicos básicos: Audiometria Tonal Limiar e Imitancimetria, que avaliam a audição.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity, que é um tipo específico de eletroencefalograma. Nele são registrados em um computador a atividade de algumas áreas do cérebro, captada por eletrodos colocados na superfície da testa e das orelhas, enquanto a pessoa examinada ouve determinados tipos de sons.
- d) Avaliação do processamento auditivo, que consiste em outros testes da audição, que também avaliam como o cérebro percebe alguns tipos de som.
- e) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina como o cérebro percebe alguns componentes da música, como melodia e ritmo.
- f) Bateria de testes de avaliação cognitiva, que avaliam as habilidades de focar e manter a atenção em alguma atividade; algumas habilidades de linguagem; a função executiva, que consiste na capacidade de planejar e executar algumas ações em organizadas de modo sequencial; a memória operacional, que é um tipo de memória de curta duração, necessária para a compreensão e execução de algumas tarefas; as habilidades de socialização; e a inteligência geral, aferida através do Quociente de Inteligência (QI).
- g) Exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do encéfalo, sem a necessidade de injeção de contraste na veia. Nesse exame investigamos a presença de alguma anormalidade no cérebro através de imagens.

Todas as avaliações descritas nos **procedimentos de avaliação** serão realizadas antes do início do treinamento musical, que terá duração de 24 semanas (6 meses). Após esse período, serão realizadas novas avaliações, que correspondem aos itens “c”, “d”, “e” e “f”, com o intuito de se investigar os possíveis efeitos do treinamento musical em habilidades cognitivas, auditivas e musicais.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

A duração dos testes é de 10 minutos para o questionário de habilidades musicais; 20 minutos para os exames audiológicos básicos; 30 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição; 45 minutos para a avaliação de déficits musicais; 1 hora e 30 minutos para a bateria de testes cognitivos; 30 minutos para a avaliação do processamento auditivo; 20 minutos para o exame de ressonância magnética de encéfalo. Os exames/testes serão realizados em 2 dias diferentes, visando minimizar o cansaço e/ou desconforto dos participantes.

Se você optar pelas aulas de canto também poderá ser convidado para a realização de uma avaliação da voz e de aspectos relacionados à força e à mobilidade da língua, dos lábios, e da bochecha, assim como uma avaliação da mastigação, deglutição e da fala. Essas avaliações duram em torno de duas horas, e serão realizadas em um dia a parte dos outros testes, a fim de se evitar o cansaço e a fadiga.

O treinamento musical consistirá em duas aulas de música semanais, cada uma com cerca de 1 hora de duração, sendo uma delas de musicalização em conjunto e outra individual ou em grupos menores, com o instrumento de preferência do participante (flauta doce, canto, violão, ukulelê, teclado ou percussão). Além disso, serão propostas tarefas semanais a serem realizadas em casa, individualmente. Os instrumentos musicais serão disponibilizados pelo pesquisador responsável, e emprestados aos participantes durante o período em treinamento. Ao término do período de treinamento os instrumentos precisarão ser devolvidos ao pesquisador responsável.

Os riscos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço, ansiedade e constrangimento durante os testes de avaliação e durante as aulas de música; ao desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e nas orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição; e à ansiedade ou fobia durante o exame de ressonância magnética. Portadores de componentes metálicos não removíveis que contraindiquem a realização da ressonância magnética, como dispositivos cardíacos implantados, por exemplo, não serão submetidos a esse exame, obedecendo-se às normas de segurança vigentes e aos protocolos baseados em evidências científicas. Cada participante será avaliado minuciosamente pelo radiologista e pelo pesquisador em relação às possíveis contraindicações ao exame.

3. Realização da pesquisa

Essa pesquisa será conduzida pelo CRNF-HC/UFMG, por meio do programa de pós-graduação em Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da UFMG. Envolve professores e pesquisadores do Centro de Referência em Neurofibromatoses, do departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, além de outros pesquisadores e de educadores colaboradores. Os testes serão aplicados por médicos, fonoaudiólogos, psicólogos e por alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia e de Psicologia da UFMG, com a supervisão dos professores responsáveis. As aulas de música serão ministradas na faculdade de medicina da UFMG ou no Centro de Referência da Juventude, por educadores musicais voluntários, que possuem formação superior em música ou musicoterapia. As aulas serão sempre supervisionadas pelo responsável dessa pesquisa.

4. Local das avaliações

As avaliações fonoaudiológicas, auditivas, eletrofisiológicas, da percepção musical e da cognição serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, localizado na Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 285, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Os exames de Ressonância Magnética de encéfalo serão realizados no Centro de Tomografia Computadorizada de Minas Gerais, localizado na Av. Francisco Sales, 1428 - Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

As aulas de música ocorrerão na faculdade de medicina da UFMG e no Centro de Referência da Juventude, localizado na Rua Guaicurus, 50, no estúdio de música (2º andar) - Centro, Belo Horizonte, MG.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

5. Participação voluntária e ressarcimento de custos

Os gastos referentes ao transporte para a realização dos testes e para as aulas de música serão ressarcidos aos participantes da pesquisa, assim como será oferecido um lanche nos locais de aula ou de avaliação.

Como a sua participação é voluntária, não há qualquer outro compromisso financeiro entre você ou seu filho ou tutelado e a equipe do Centro de Referência em Neurofibromatoses, nem com a UFMG.

6. Liberdade de recusa e de desistência

Como a participação é voluntária, você ou o indivíduo do qual é responsável poderão negar o consentimento ou assentimento, ou mesmo se retirar em qualquer fase da pesquisa, sem sofrer qualquer espécie de penalidade ou prejuízo.

7. Garantia do sigilo

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos, publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras, sem revelar a identidade do indivíduo pelo qual você é responsável.

Garantimos ao participante da pesquisa e ao seu responsável o recebimento de uma via desse presente instrumento assinada pelo pesquisador responsável.

Estamos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes ou durante a execução da mesma. Em caso de dúvidas futuras, você pode entrar em contato com os pesquisadores por telefone ou e-mail (ver números de telefone e endereço de email abaixo).

Agradecemos a sua atenção e valiosa colaboração.
Atenciosamente,

Prof. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável da pesquisa. Professora Adjunto do Departamento de Fonoaudiologia da UFMG. Av: Alfredo Balena, 190 Santa Efigênia CEP 30130100 - Belo Horizonte, MG – Brasil. Telefone: (31) 3409-9791. Email: lmacedo.luciana@gmail.com

Bruno César Lage Cota – Pesquisador. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico clínico no Centro de Referência em Neurofibromatose do Hospital das Clínicas da UFMG. Alameda Álvaro Celso 55, sala 226 – Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. Tel (31) 3409-9560 (31) 99851-8284. Email: brucezar@hotmail.com.br

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG). Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2º andar- sala 2005 - Campus Pampulha-UFMG Tel. 0xx31/3409-4592, email: coep@prpq.ufmg.br

Eu,, abaixo assinado, declaro ter sido informado sobre os procedimentos e propostas da pesquisa “Amusia como Distúrbio Auditivo Central na Neurofibromatose tipo 1” e me disponho a participar da mesma.

Belo Horizonte, dede

(assinatura do menor de idade)

(assinatura do pesquisador)

3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para adultos com 18 anos ou mais.

Título da Pesquisa: AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.

Este é um convite para a sua participação voluntária em uma pesquisa que investigará o efeito do treinamento musical em algumas habilidades musicais, cognitivas e auditivas, em pessoas com Neurofibromatose tipo 1 (NF1), acompanhadas no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (CRNF-HC/UFMG).

Por favor, leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.

1. Objetivos do estudo

Nos estágios iniciais desse estudo foi constatado que a maioria das pessoas avaliadas com NF1 têm amusia, que consiste em dificuldades em perceber alguns aspectos da música, como o ritmo e a melodia. Uma vez que também são comuns na doença outros problemas cognitivos, como a dificuldade de aprendizado e de socialização, déficit de atenção, desordens de linguagem e transtorno do processamento auditivo (dificuldade do cérebro compreender os sons mesmo com a audição preservada nas orelhas), os principais objetivos dessa fase do estudo são: investigar se existe alguma correlação entre esses problemas e a amusia; avaliar se o treinamento musical pode resultar em alguma melhora de algumas funções cerebrais, tais como: a percepção musical; o processamento auditivo; a habilidade de focar e sustentar a atenção; a capacidade de planejar e executar algumas atividades de modo ordenado; alguns tipos de memória; alguns aspectos da linguagem e a habilidade de socializar com outros indivíduos.

2. Procedimentos de avaliação:

Você está convidado a participar das seguintes avaliações:

- a) Entrevista sobre antecedentes musicais, com perguntas sobre a experiência musical prévia e atual.
- b) Exames audiológicos básicos: Audiometria Tonal Limiar e Imitancionometria, que avaliam a audição.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity, que é um tipo específico de eletroencefalograma. Nele são registrados em um computador a atividade de algumas áreas do cérebro, captada por eletrodos colocados na superfície da testa e das orelhas, enquanto a pessoa examinada ouve determinados tipos de sons.
- d) Avaliação do processamento auditivo, que consiste em outros testes da audição, que também avaliam como o cérebro percebe alguns tipos de som.
- e) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina como o cérebro percebe alguns componentes da música, como melodia e ritmo.
- f) Bateria de testes de avaliação cognitiva, que avaliam as habilidades de focar e manter a atenção em alguma atividade; algumas habilidades de linguagem; a função executiva, que consiste na capacidade de planejar e executar algumas ações em organizadas de modo sequencial; a memória operacional, que é um tipo de memória de curta duração, necessária para a compreensão e execução de algumas tarefas; as habilidades de socialização; e a inteligência geral, aferida através do Quociente de Inteligência (QI).
- g) Exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do encéfalo, sem a necessidade de injeção de contraste na veia. Nesse exame investigamos a presença de alguma anormalidade no cérebro através de imagens.

Todas as avaliações descritas nos **procedimentos de avaliação** serão realizadas antes do início do treinamento musical, que terá duração de 24 semanas (6 meses). Após esse período, serão realizadas novas avaliações, que correspondem aos itens “c”, “d”, “e” e “f”, com o intuito de se investigar os possíveis efeitos do treinamento musical em habilidades cognitivas, auditivas e musicais.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

A duração dos testes é de 10 minutos para o questionário de habilidades musicais; 20 minutos para os exames audiológicos básicos; 30 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição; 45 minutos para a avaliação de déficits musicais; 1 hora e 30 minutos para a bateria de testes cognitivos; 30 minutos para a avaliação do processamento auditivo; 20 minutos para o exame de ressonância magnética de encéfalo. Os exames/testes serão realizados em 2 dias diferentes, visando minimizar o cansaço e/ou desconforto dos participantes.

Se você optar pelas aulas de canto também poderá ser convidado para a realização de uma avaliação da voz e de aspectos relacionados à força e à mobilidade da língua, dos lábios, e da bochecha, assim como uma avaliação da mastigação, deglutição e da fala. Essas avaliações duram em torno de duas horas, e serão realizadas em um dia a parte dos outros testes, a fim de se evitar o cansaço e a fadiga.

O treinamento musical consistirá em duas aulas de música semanais, cada uma com cerca de 1 hora de duração, sendo uma delas de musicalização em conjunto e outra individual ou em grupos menores, com o instrumento de preferência do participante (flauta doce, canto, violão, ukulele, teclado ou percussão). Além disso, serão propostas tarefas semanais a serem realizadas em casa, individualmente. Os instrumentos musicais serão disponibilizados pelo pesquisador responsável, e emprestados aos participantes durante o período em treinamento. Ao término do período de treinamento os instrumentos precisarão ser devolvidos ao pesquisador responsável.

Os riscos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço, ansiedade e constrangimento durante os testes de avaliação e durante as aulas de música; ao desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e nas orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição; e à ansiedade ou fobia durante o exame de ressonância magnética. Portadores de componentes metálicos não removíveis que contraindiquem a realização da ressonância magnética, como dispositivos cardíacos implantados, por exemplo, não serão submetidos a esse exame, obedecendo-se às normas de segurança vigentes e aos protocolos baseados em evidências científicas. Cada participante será avaliado minuciosamente pelo radiologista e pelo pesquisador em relação às possíveis contra-indicações ao exame.

3. Realização da pesquisa

Essa pesquisa será conduzida pelo CRNF-HC/UFMG, por meio do programa de pós-graduação em Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da UFMG. Envolve professores e pesquisadores do Centro de Referência em Neurofibromatoses, do departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, além de outros pesquisadores e de educadores colaboradores. Os testes serão aplicados por médicos, fonoaudiólogos, psicólogos e por alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia e de Psicologia da UFMG, com a supervisão dos professores responsáveis. As aulas de música serão ministradas na faculdade de medicina da UFMG ou no Centro de Referência da Juventude, por educadores musicais voluntários, que possuem formação superior em música ou musicoterapia. As aulas serão sempre supervisionadas pelo responsável dessa pesquisa.

4. Local das avaliações

As avaliações fonoaudiológicas, auditivas, eletrofisiológicas, da percepção musical e da cognição serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, localizado na Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 285, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Os exames de Ressonância Magnética de encéfalo serão realizados no Centro de Tomografia Computadorizada de Minas Gerais, localizado na Av. Francisco Sales, 1428 - Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

As aulas de música ocorrerão na faculdade de medicina da UFMG e no Centro de Referência da Juventude, localizado na Rua Guaicurus, 50, no estúdio de música (2º andar) - Centro, Belo Horizonte, MG.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do responsável: _____

5. Participação voluntária e ressarcimento de custos

Os gastos referentes ao transporte para a realização dos testes e para as aulas de música serão ressarcidos aos participantes da pesquisa, assim como será oferecido um lanche nos locais de aula ou de avaliação.

Como a sua participação é voluntária, não há qualquer outro compromisso financeiro entre você ou seu filho ou tutelado e a equipe do Centro de Referência em Neurofibromatoses, nem com a UFMG.

6. Liberdade de recusa e de desistência

Como a participação é voluntária, você ou o indivíduo do qual é responsável poderão negar o consentimento ou assentimento, ou mesmo se retirar em qualquer fase da pesquisa, sem sofrer qualquer espécie de penalidade ou prejuízo.

7. Garantia do sigilo

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos, publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras, sem revelar a identidade do indivíduo pelo qual você é responsável.

Garantimos ao participante da pesquisa e ao seu responsável o recebimento de uma via desse presente instrumento assinada pelo pesquisador responsável.

Estamos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes ou durante a execução da mesma. Em caso de dúvidas futuras, você pode entrar em contato com os pesquisadores por telefone ou e-mail (ver números de telefone e endereço de email abaixo).

Agradecemos a sua atenção e valiosa colaboração.
Atenciosamente,

Prof. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável da pesquisa. Professora Adjunto do Departamento de Fonoaudiologia da UFMG. Av: Alfredo Balena, 190 Santa Efigênia CEP 30130100 - Belo Horizonte, MG – Brasil. Telefone: (31) 3409-9791. Email: lmacedo.luciana@gmail.com

Bruno César Lage Cota – Pesquisador. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico clínico no Centro de Referência em Neurofibromatose do Hospital das Clínicas da UFMG. Alameda Álvaro Celso 55, sala 226 – Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. Tel (31) 3409-9560 (31) 99851-8284. Email: brucezar@hotmail.com.br

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG). Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2º andar- sala 2005 - Campus Pampulha-UFMG Tel. 0xx31/3409-4592, email: coep@prpq.ufmg.br

Eu,, abaixo assinado, declaro ter sido informado sobre os procedimentos e propostas da pesquisa “Amusia como Distúrbio Auditivo Central na Neurofibromatose tipo 1” e me disponho a participar da mesma.

Belo Horizonte, de de

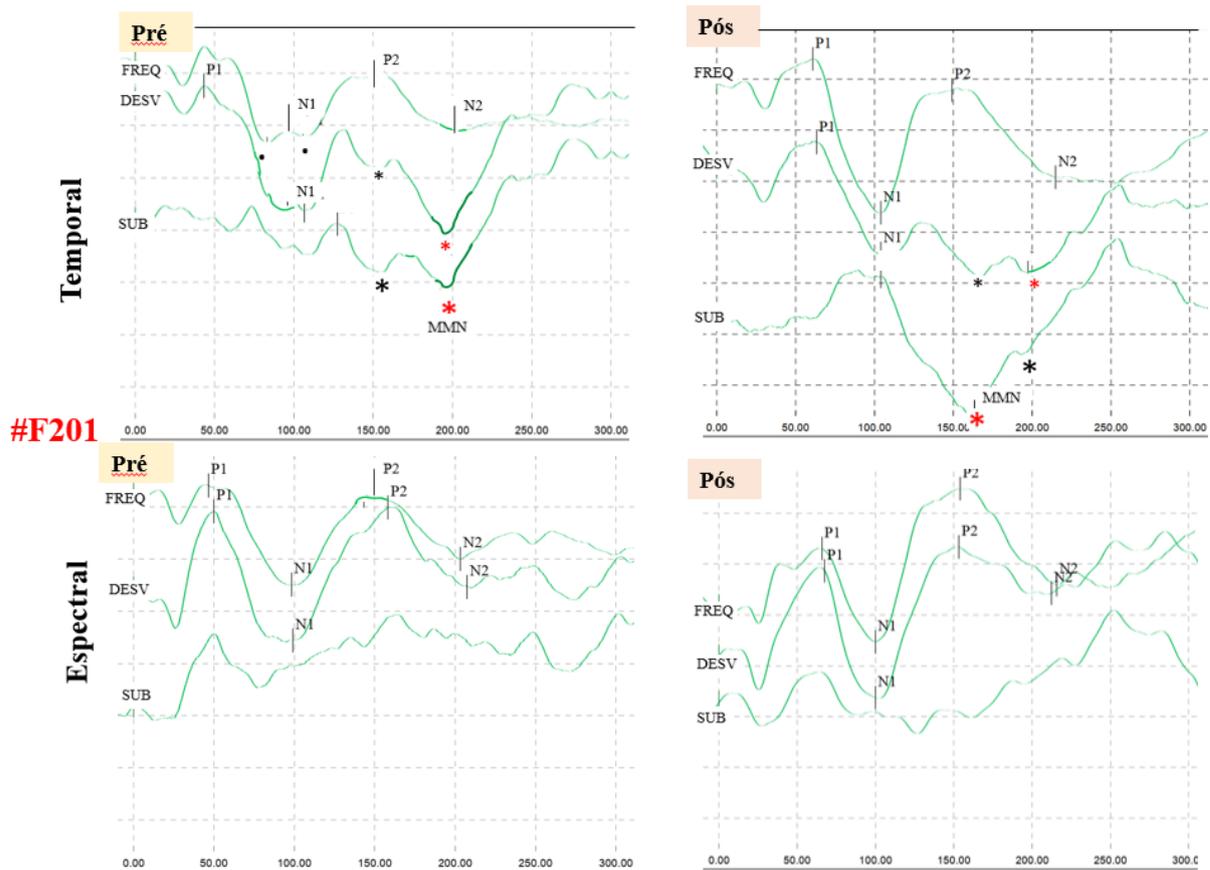
(assinatura do menor de idade)

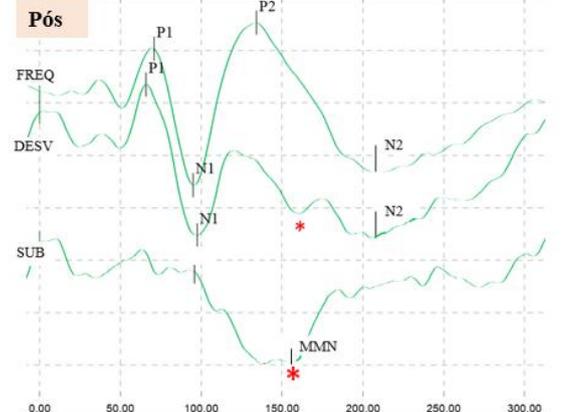
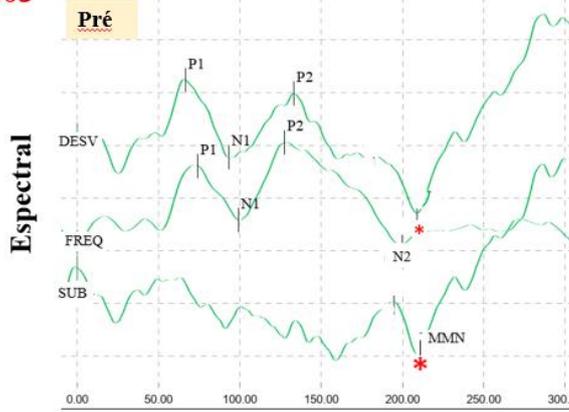
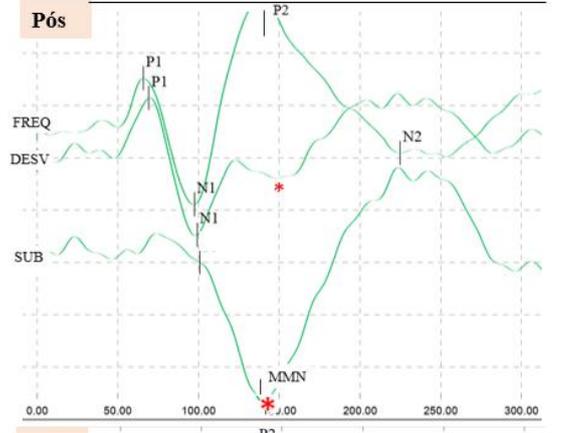
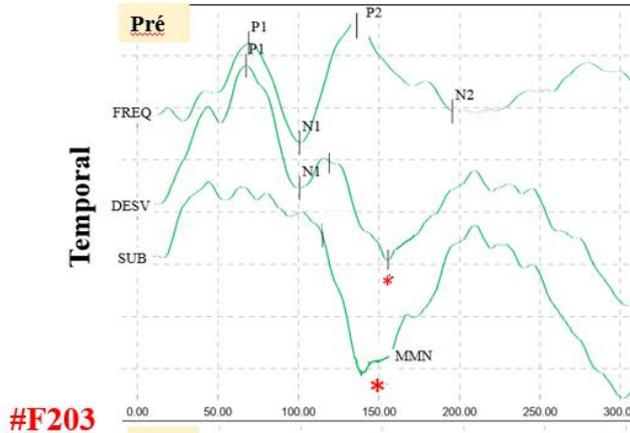
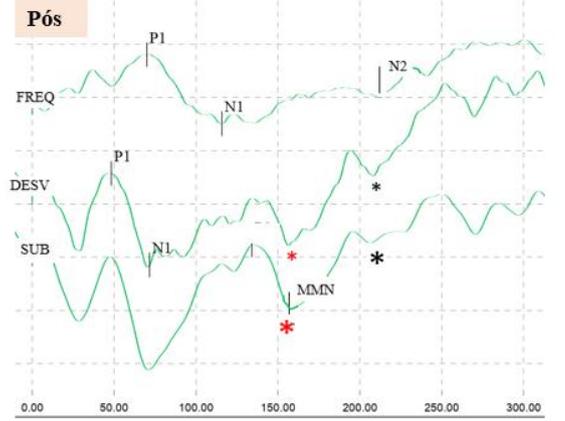
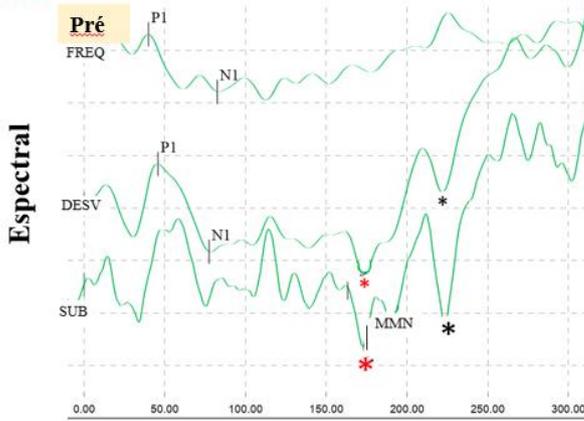
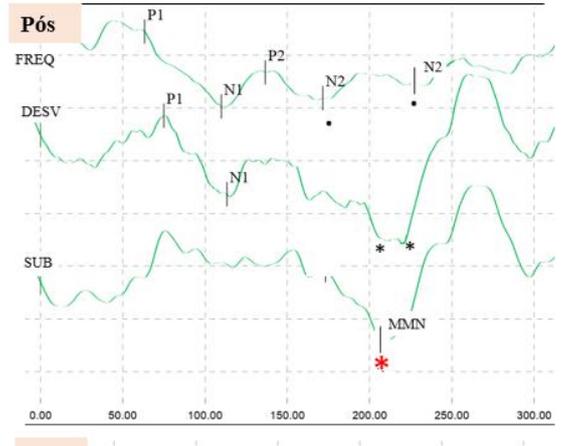
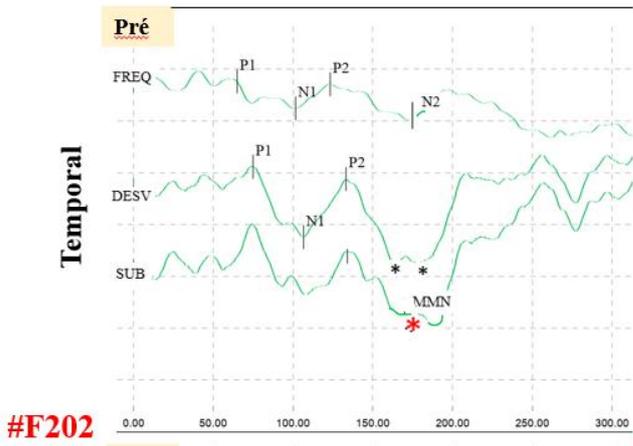
(assinatura do pesquisador)

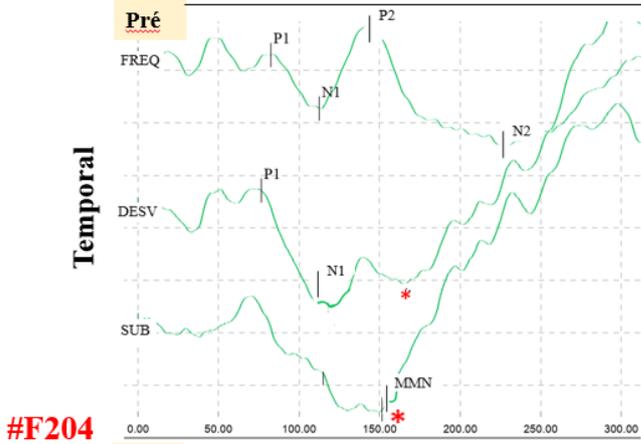
APÊNDICE

Registros gráficos dos PEALLs dos voluntários do estudo

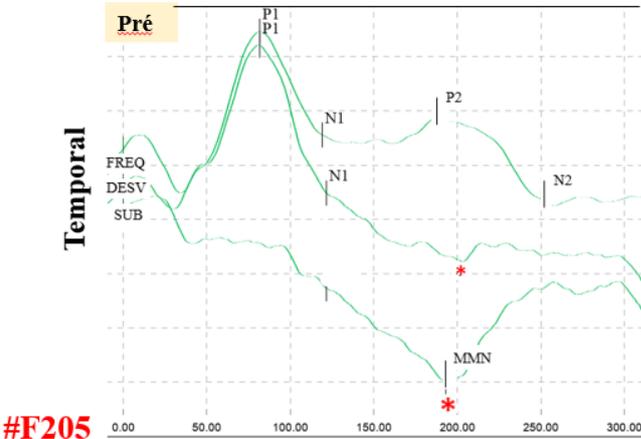
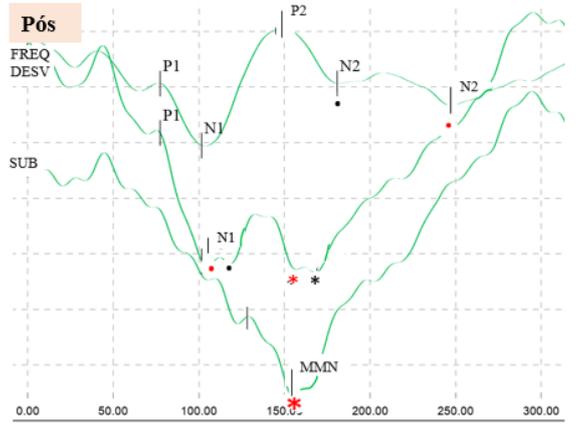
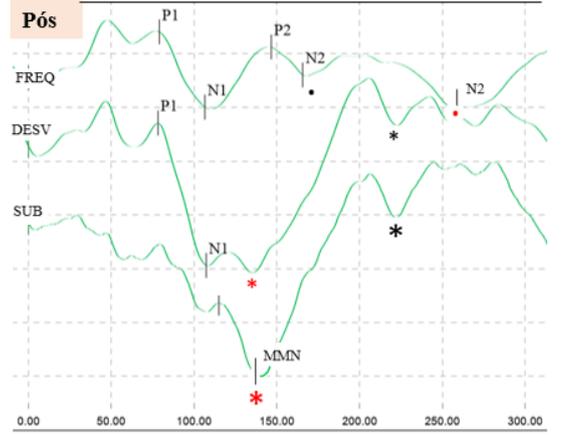
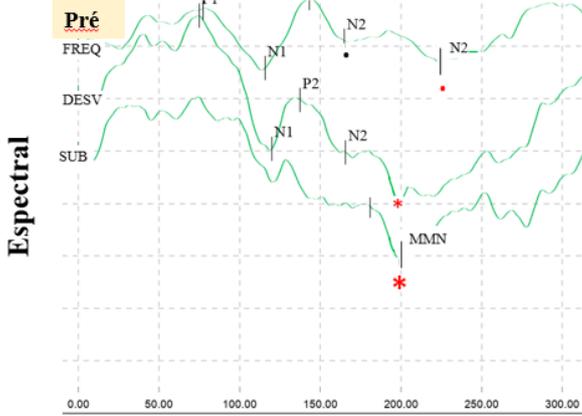
Seguem adiante os registros gráficos obtidos nos exames de avaliação eletrofisiológica da audição do presente estudo. Os asteriscos vermelhos presentes nas imagens, de maior tamanho, representam o ponto onde foi definido, pela análise visual dos PEAs, a latência do MMN, na curva resultante da subtração (SUB) da curva dos estímulos desviantes (DEV) menos a curva dos estímulos frequentes (FREQ). O asterisco vermelho, de tamanho menor, simboliza o ponto mais significativo para a definição da latência do MMN na curva referente aos estímulos desviantes. Os asteriscos pretos, de menor tamanho, simbolizam as deflexões adicionais na curva do MMN, identificadas como de menor ou igual relevância para a definição da latência, conforme a análise visual, que inclui a morfologia da onda e a provável sobreposição a outros PEAs. Os pontos pretos sob as curvas de estímulos frequentes simbolizam o mesmo efeito para os potenciais referentes ao complexo P1-N1-P2. Para esses, exceto em situações de maior discrepância da amplitude, a latência foi definida pelo ponto médio entre os dois.



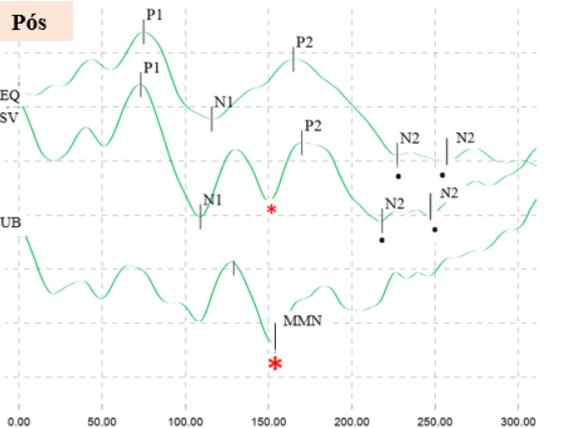
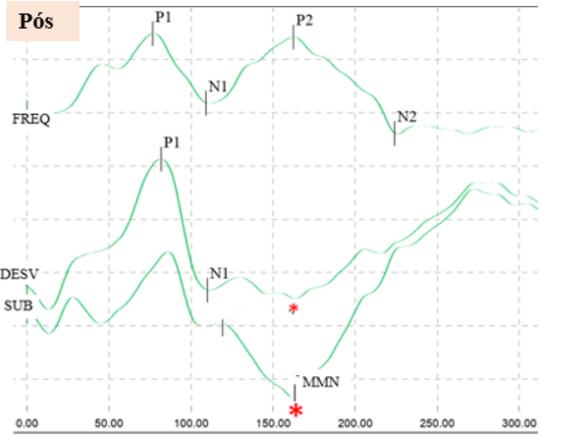
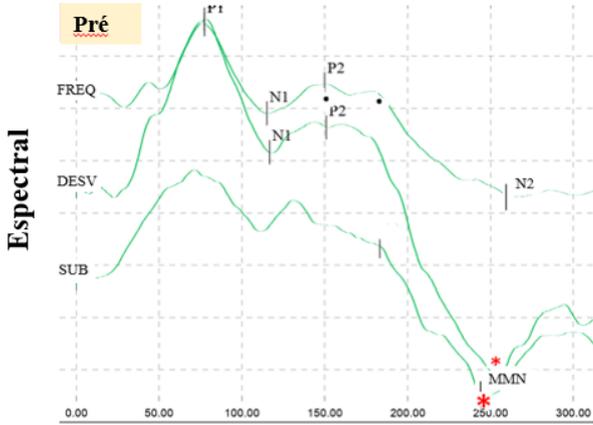




#F204



#F205



Temporal

missing

#F206

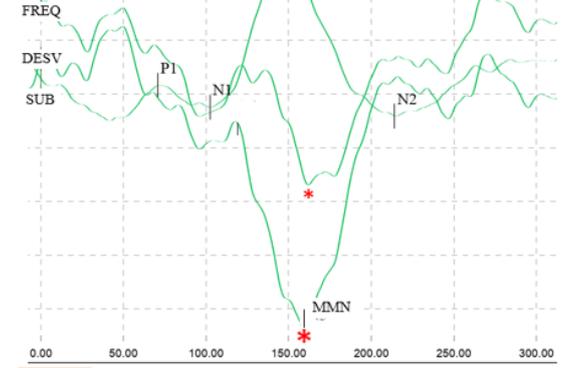
Espectral

Temporal

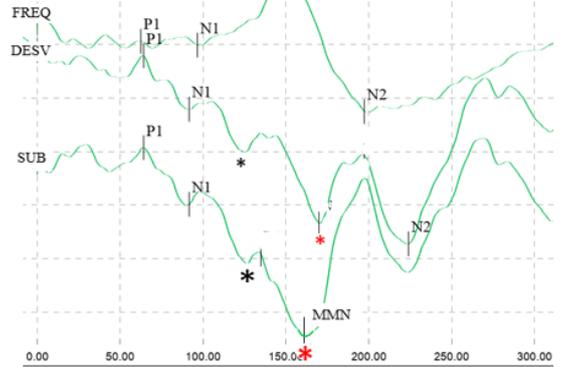
#F207

Espectral

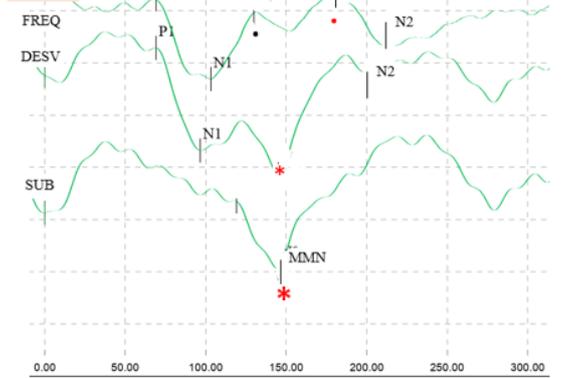
Pós



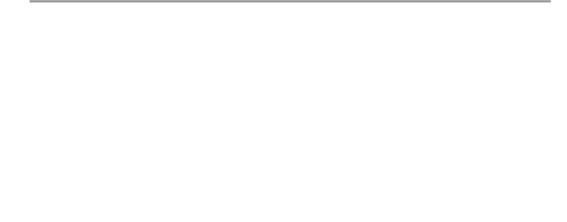
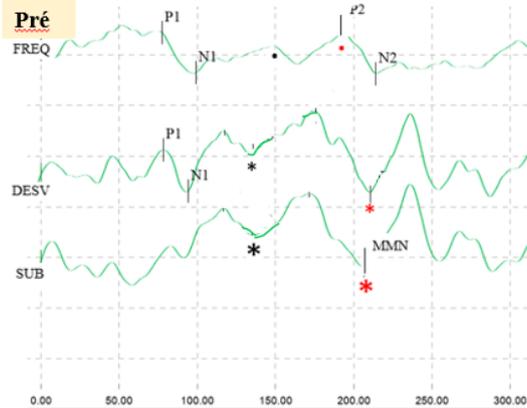
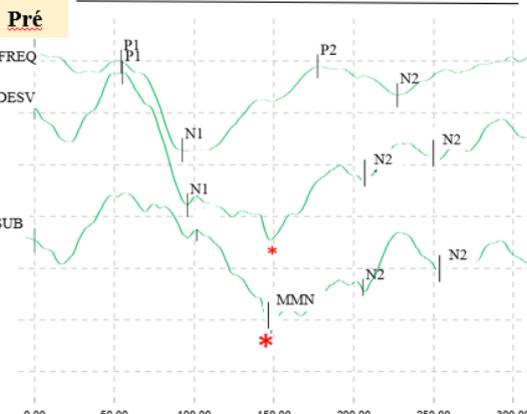
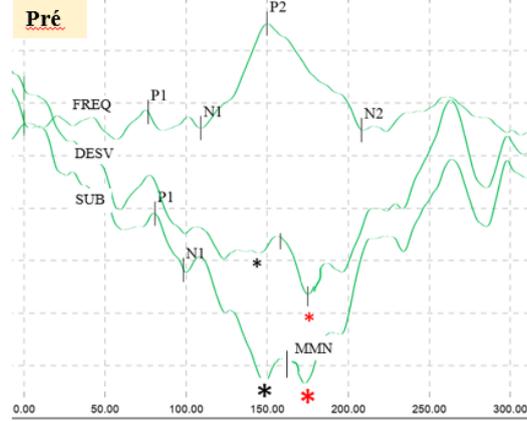
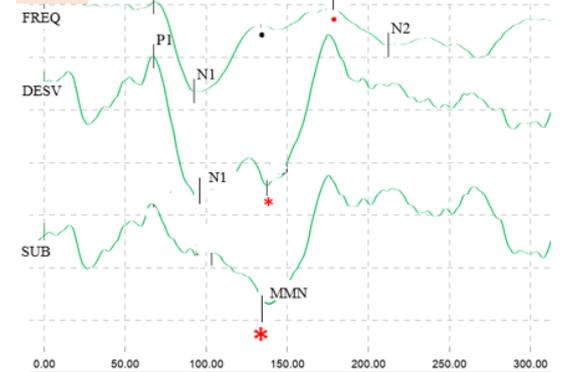
Pós

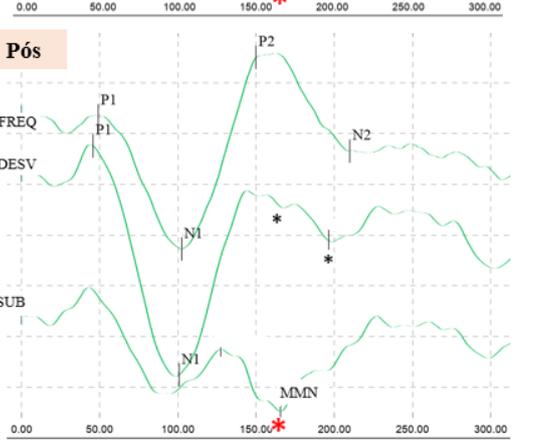
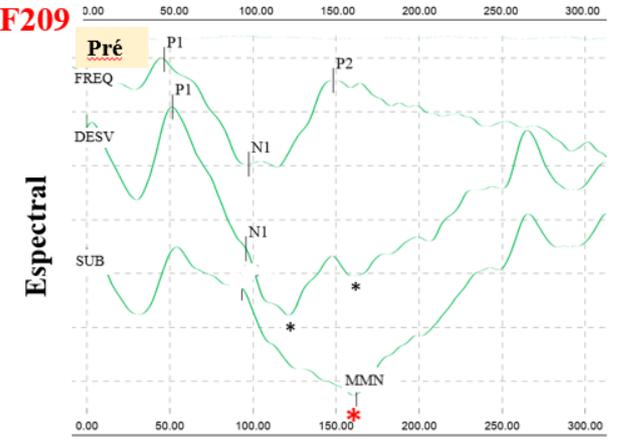
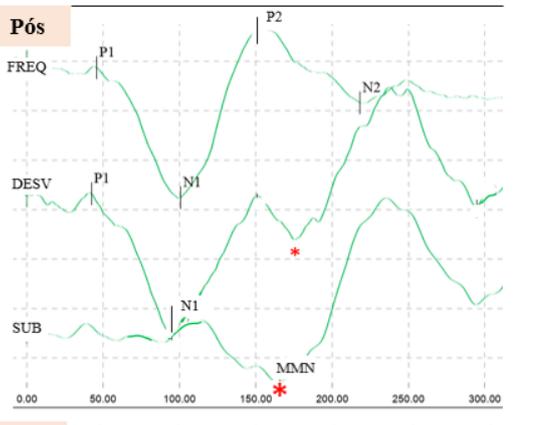
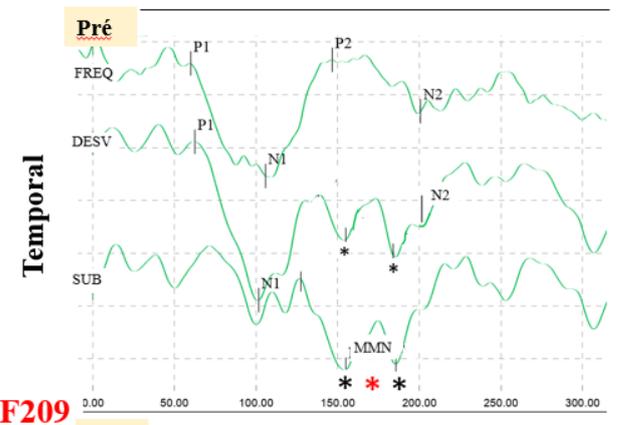
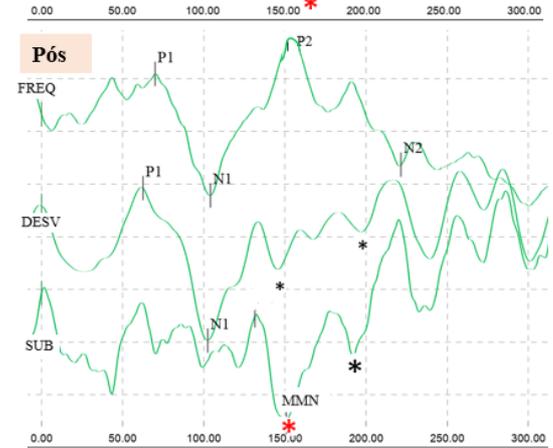
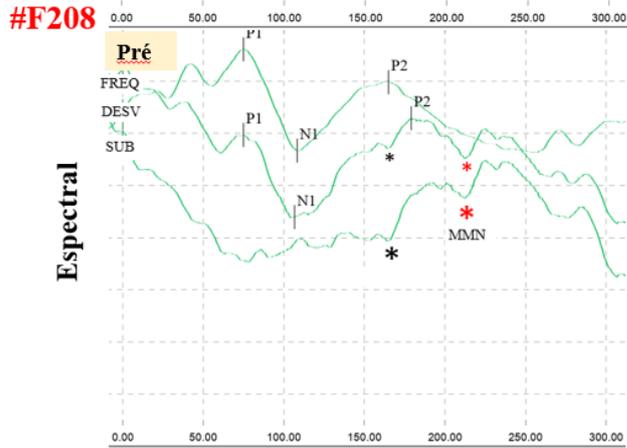
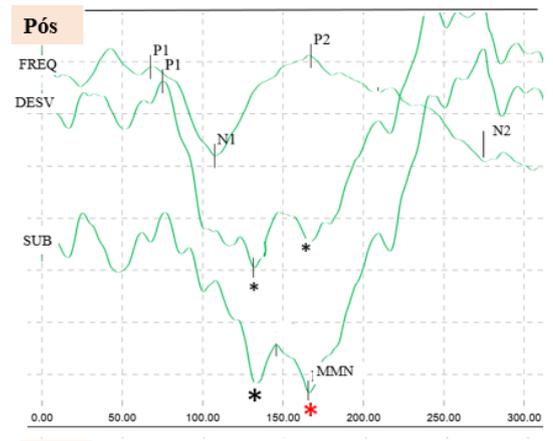
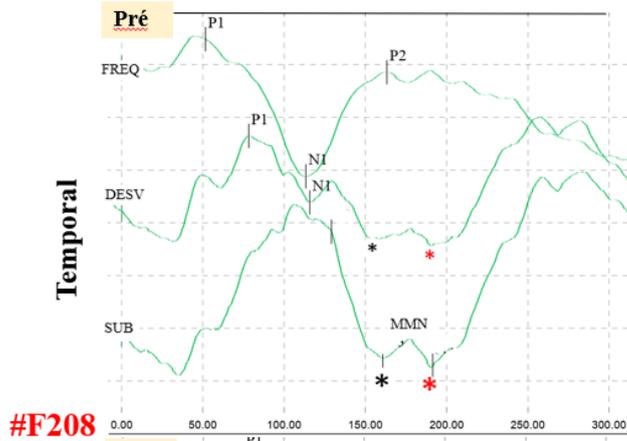


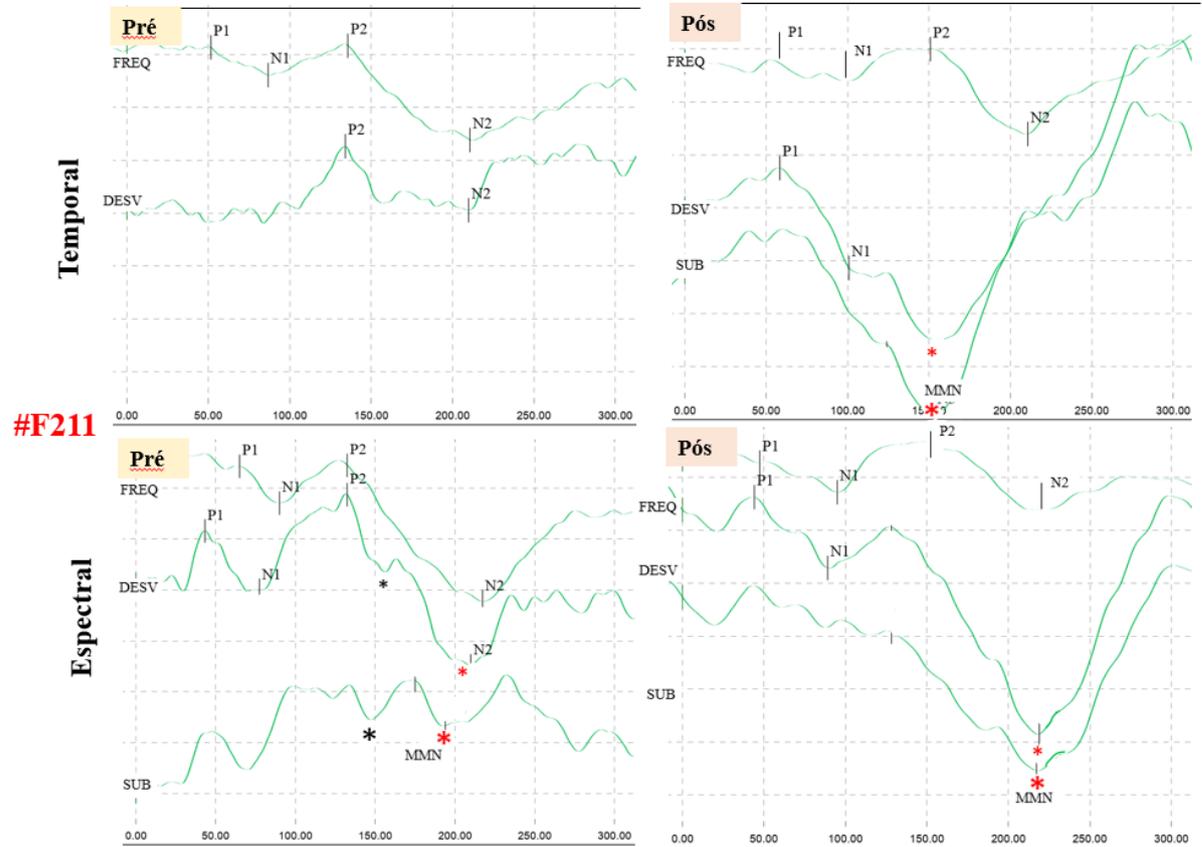
Pós

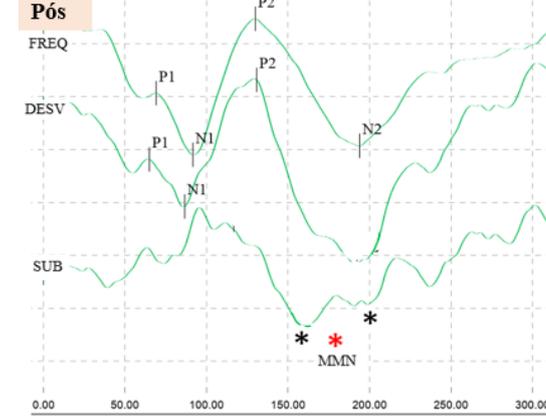
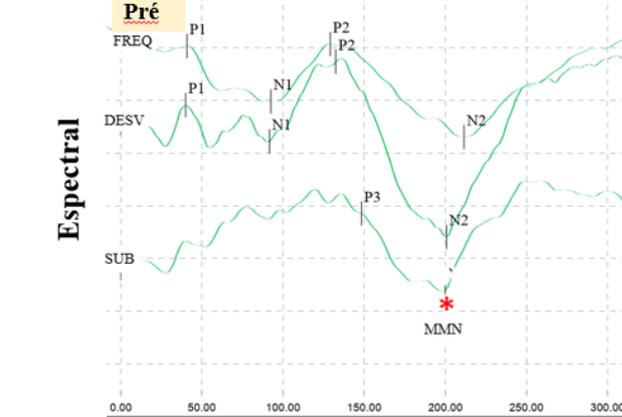
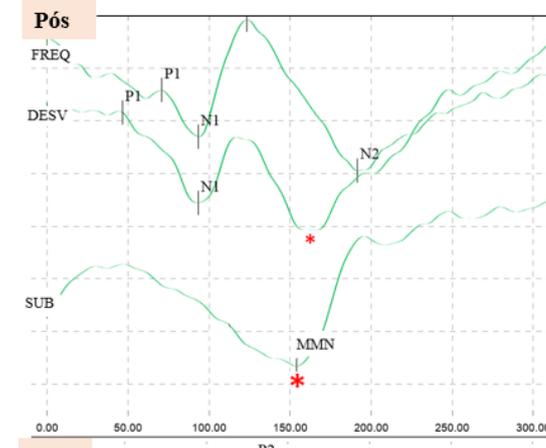
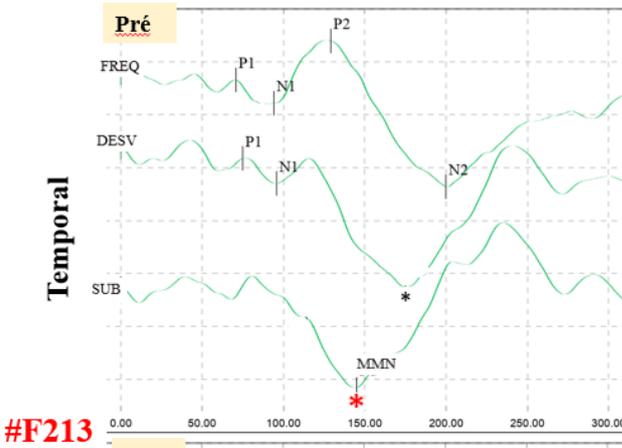
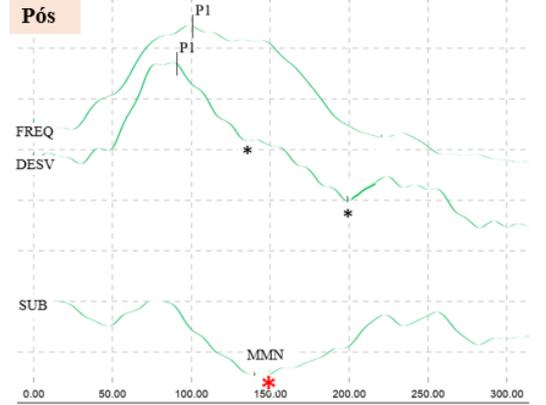
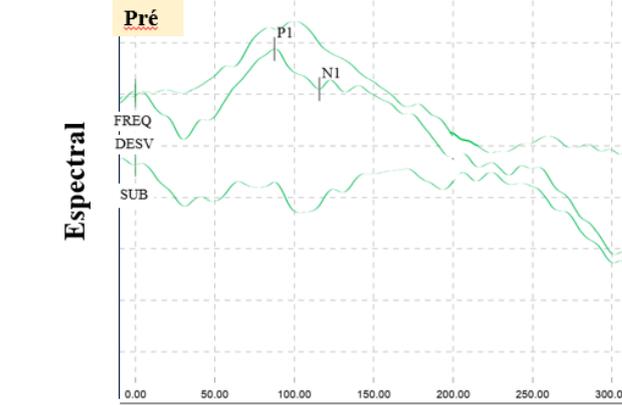
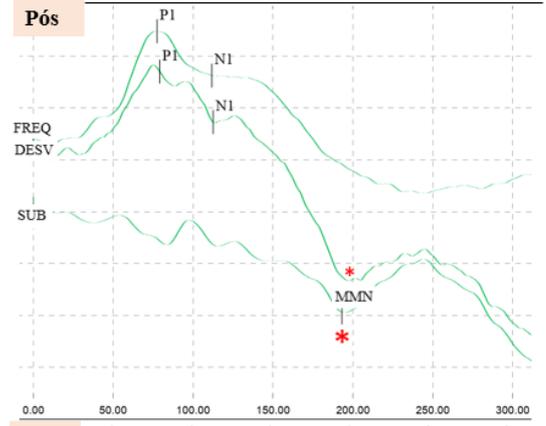
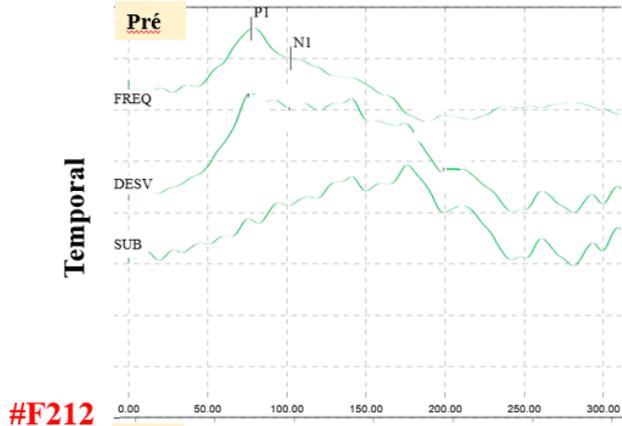


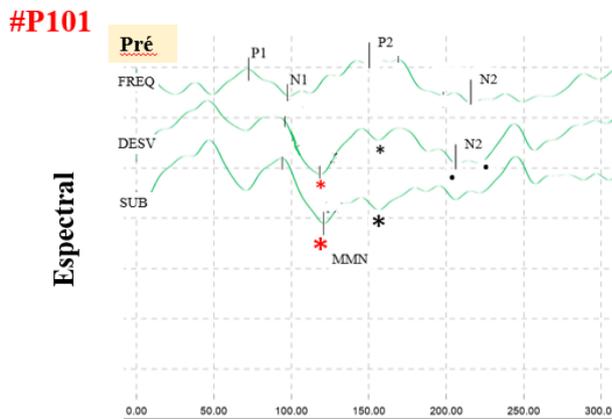
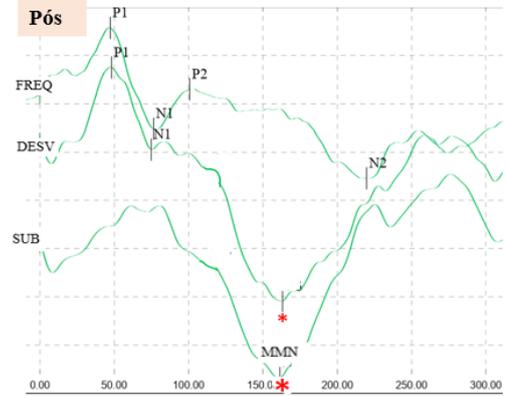
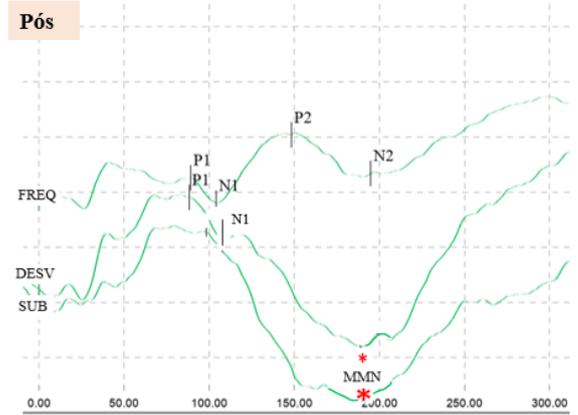
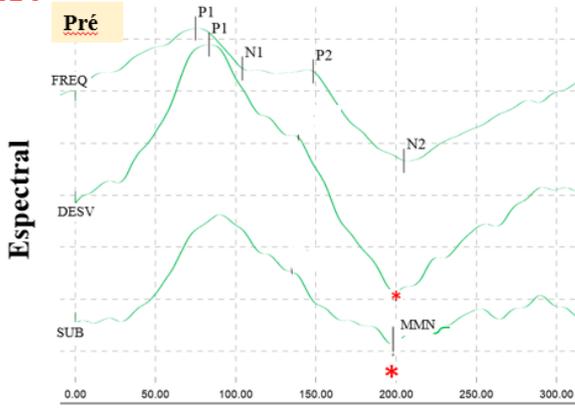
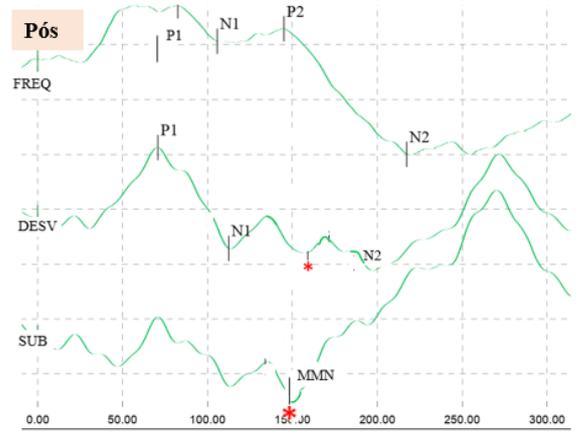
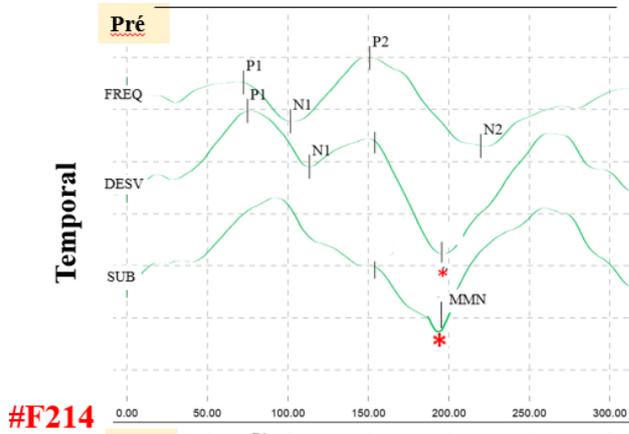
Pós

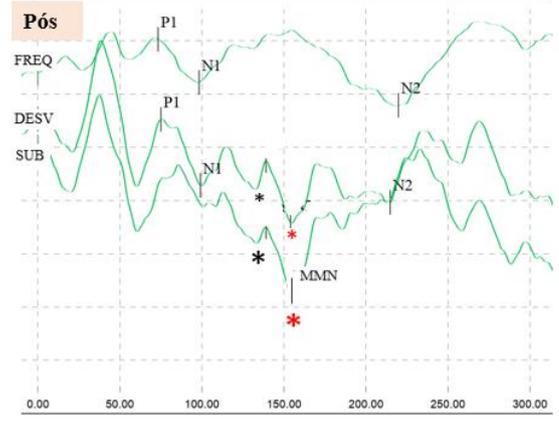
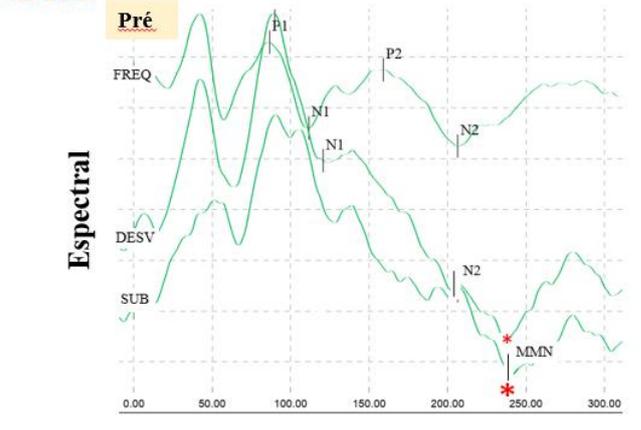
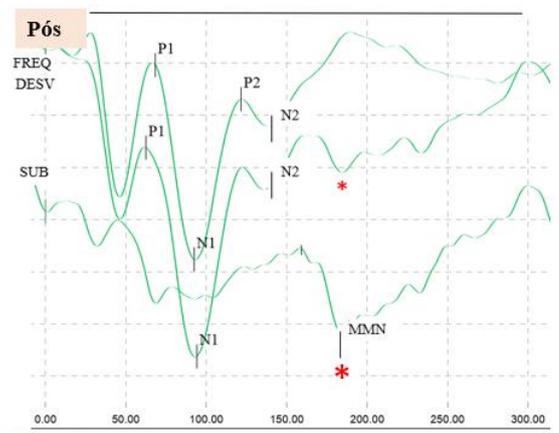
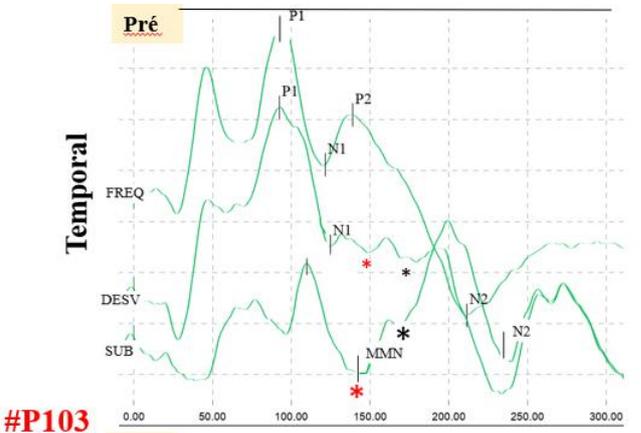
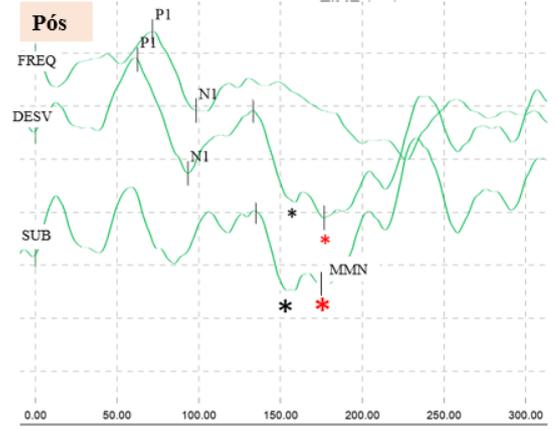
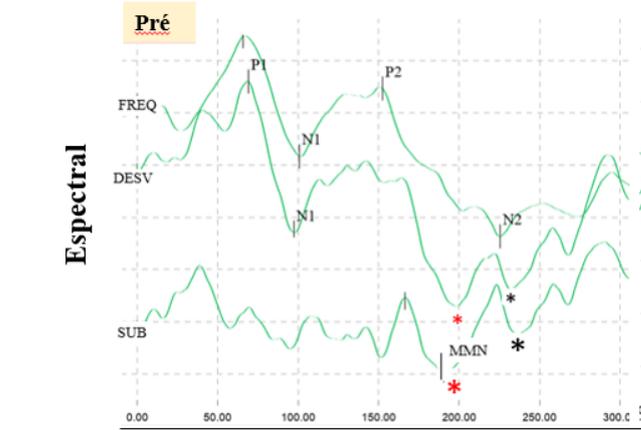
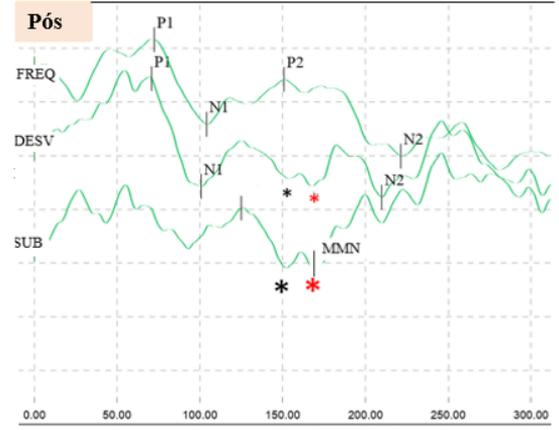
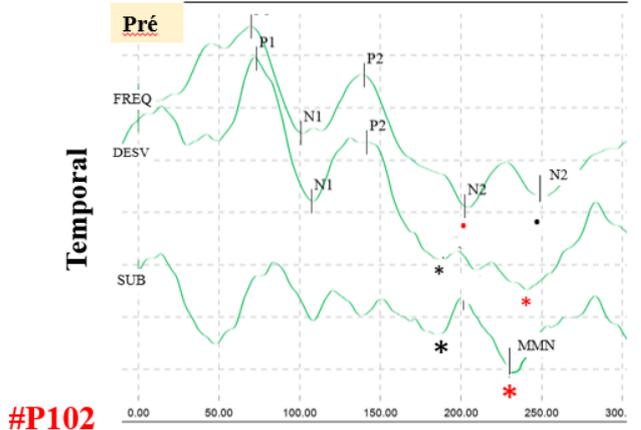


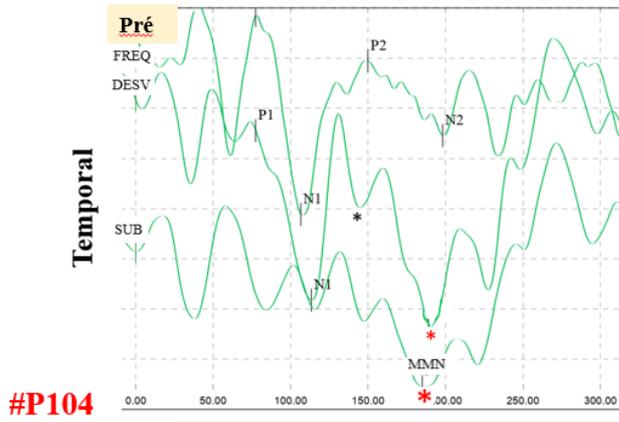




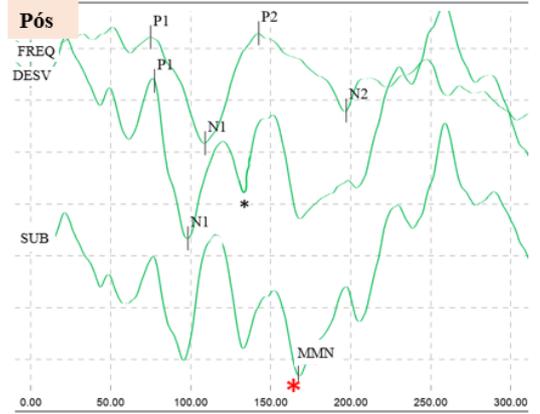
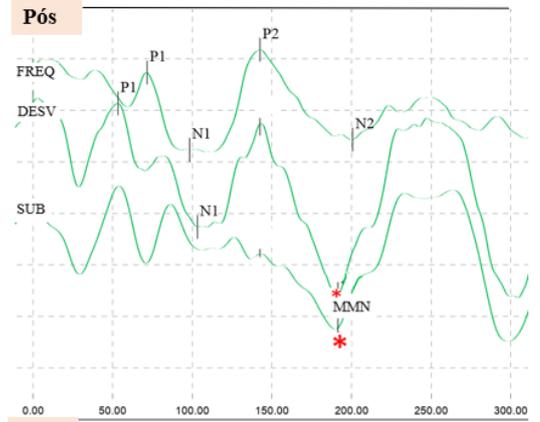
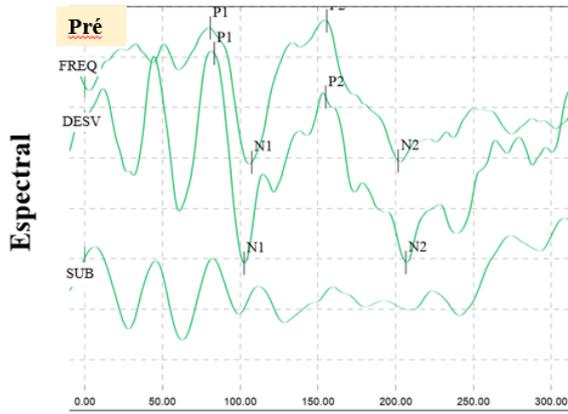




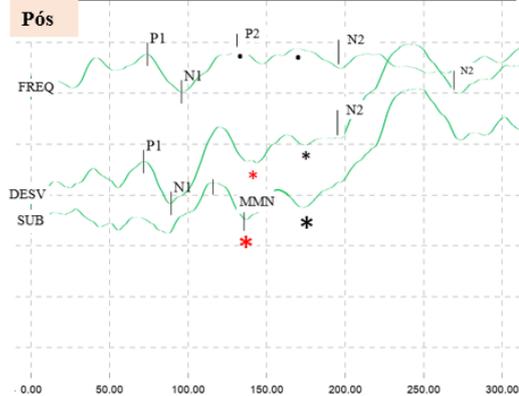
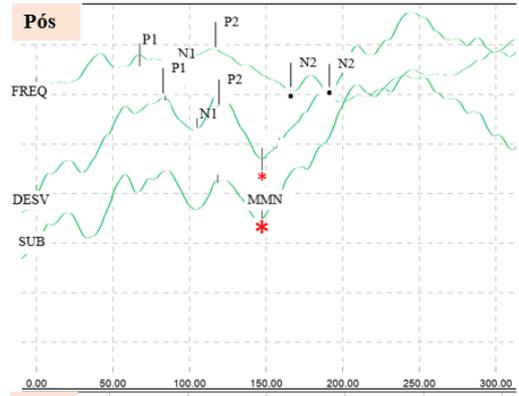


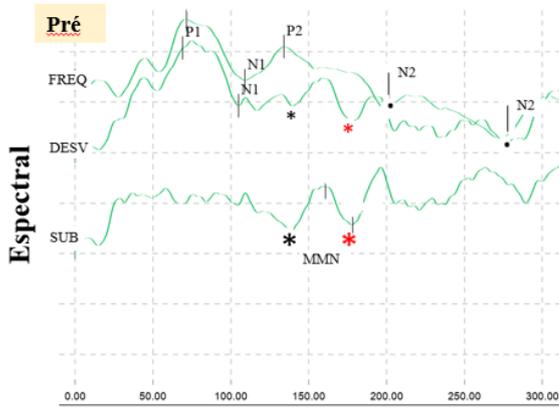
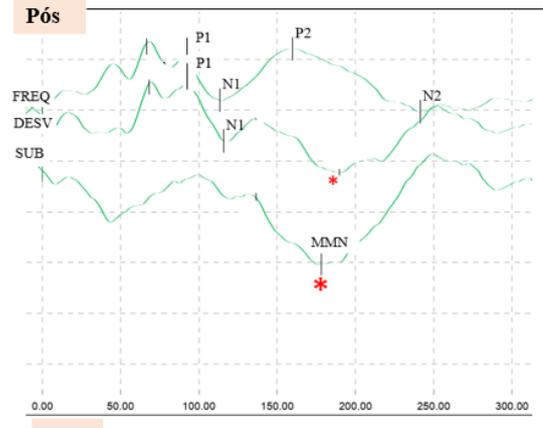
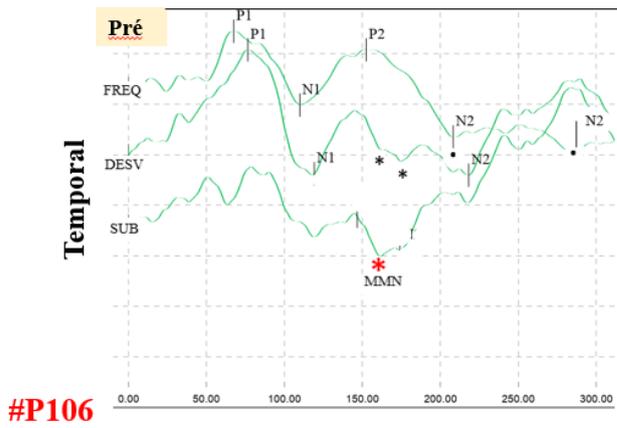


#P104



#P105





Pós

missing