

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA  
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

**BRUNO CÉZAR LAGE COTA**

Belo Horizonte

2016

BRUNO CÉZAR LAGE COTA

**AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA  
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Macedo de Resende

Co-orientador: Prof. Dr. João Gabriel Marques Fonseca

Belo Horizonte

2016

Cota, Bruno César Lage.

C843a Amusia como distúrbio auditivo central na Neurofibromatose tipo 1  
[manuscrito]. / Bruno César Lage Cota. - - Belo Horizonte: 2016.  
93f.: il.

Orientador: Luciana Macedo de Resende.

Coorientador: João Gabriel Marques Fonseca.

Área de concentração: Ciências Fonoaudiológicas.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.

1. Neurofibromatose 1. 2. Transtornos da Percepção. 3. Testes  
Auditivos. 4. Potenciais Evocados. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Resende,  
Luciana Macedo de. II. Fonseca, João Gabriel Marques.

III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

IV. Título.

NLM: QZ 380

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

REITOR: Prof. Jaime Arturo Ramírez

VICE-REITORA: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

PRÓ-REITORA DE PESQUISA: Prof. Ado Jório

**FACULDADE DE MEDICINA**

DIRETOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

VICE-DIRETOR: Prof. Humberto José Alves

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Luiz Armando

Cunha De Marco

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FONOAUDIOLÓGICAS**

COORDENADORA: Profa. Stela Maris Aguiar Lemos

SUBCOORDENADORA: Profa. Amélia Augusta de Lima Friche

**COLEGIADO**

Profa. Andréa Rodrigues Motta – titular

Profa. Adriane Mesquita de Medeiros – titular

Profa. Amélia Augusta de Lima Friche – titular

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama – titular

Profa. Luciana Macedo de Resende - titular

Profa. Stela Maris Aguiar Lemos – titular

Nayara Caroline Barbosa da Silva – discente titular

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker - suplente

Profa. Vanessa de Oliveira Martins-Reis – suplente

Profa. Patrícia Cotta Mancini – suplente

Profa. Juliana Nunes Santos - suplente

Profa. Letícia Caldas Teixeira – suplente

Profa. Sirley Alves da Silva Carvalho - suplente

Renata Cristina Cordeiro Diniz Oliveira – discente suplente

## **DECLARAÇÃO DE DEFESA**

Profa. Luciana Macedo de Resende - Membro titular UFMG

Prof. João Gabriel Marques Fonseca – Membro titular UFMG

Profa Ana Maria Arruda Lana - Membro titular UFMG

Profa Ana Cláudia Mirândola Barbosa Reis – Membro titular USP

Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues – Membro titular UFMG

Profa Patrícia Cotta Mancini – Membro suplente UFMG

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Neide e José Geraldo,  
pela primeira e permanente educação, e por me agradecerem com o verdadeiro significado de  
respeito e amor ao próximo.*

*À Jô,  
por todo o amor e paciência, tornando os meus dias mais felizes e as dificuldades menos árduas.*

*Ao meu filho Lucas,  
que assim como a música, lava da minha alma a poeira do cotidiano.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a todos que se dispuseram a contribuir voluntariamente com a construção desse estudo, especialmente aos pacientes, familiares e membros do Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da UFMG (CRNF –HC/UFMG) e da Associação Mineira de Apoio às pessoas com Neurofibromatose (AMANF).*

*Agradeço às professoras Ana Lana e Marília Nunes, que incentivaram meus primeiros passos na neurociência da música. Provavelmente essas páginas nem existiriam se não as tivesse conhecido. Aos professores João Gabriel e Luciana Macedo, por todo apoio e confiança, bem como pela fundamental ajuda na tomada de decisões. Aos professores LOR e Nilton Rezende, por todo aprendizado e pelo carinho com o qual me acolheram no CNRF-HC/UFMG, viabilizando esse projeto e abrindo portas para muitos outros. Às fonoaudiólogas dra. Pollyanna Batista e Laís Pataro, por toda ajuda na construção desse trabalho.*

## RESUMO

**Introdução:** São frequentes na Neurofibromatose tipo 1 (NF1) alguns distúrbios cognitivos, como transtorno de linguagem e dificuldade de aprendizagem. Postula-se que esse “perfil cognitivo” esteja relacionado a alterações na substância branca cortical, caracterizando-o como um possível transtorno de desconexão cerebral. Alguns especialistas também têm observado dificuldades musicais frequentes em pessoas com NF1, tais como a dificuldade de cantar de modo afinado ou tocar algum instrumento. Diante da recente constatação de Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) na doença, considera-se provável a existência de algum prejuízo na percepção musical desses indivíduos. Essa dificuldade em perceber e executar música é descrita na literatura como amusia, e em sua forma congênita também é considerada como resultante de um possível transtorno de desconexão cerebral. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de amusia na NF1; avaliar suas características e a sua relação com treinamento musical prévio dos sujeitos; analisar seus correlatos eletrofisiológicos e comparar esses achados com o que já foi previamente descrito na literatura para a amusia congênita. **Métodos:** 18 voluntários com NF1 (*casos*) e 22 *controles* saudáveis, sem deficiência auditiva, pareados por sexo, idade e escolaridade, foram avaliados mediante a aplicação da versão reduzida da Montreal Battery Evaluation of Amusia (MBEA), após responderem a um questionário sobre antecedentes musicais. A integridade de áreas corticais primárias do processamento auditivo foi avaliada através do registro do potencial evocado Mismatch Negativity (MMN). **Resultados:** A amusia teve prevalência muito maior entre os casos do que entre os controles (67% vs 4,5%), e forte associação com a NF1 ( $P = 0,001$  OR = 42 IC: 4,5-391,6). Para o seu diagnóstico foi definido como ponto de corte na MBEA o valor do escore inferior a dois desvios padrão da média dos controles. Foi detectado nos indivíduos com NF1 o comprometimento em todos os subgrupos de tarefas do teste (*organização melódica, organização temporal e memória*), com significativo prejuízo no processamento temporal. A ocorrência e a latência do MMN foram semelhantes nos dois grupos, porém dentre as pessoas com NF1 observou-se maior valor médio das latências naqueles com pior desempenho na MBEA. **Discussão:** A amusia mostrou-se frequente na NF1, associada a importante comprometimento do processamento temporal. Não foi observada relação consistente entre antecedentes musicais e a sua ocorrência. Dado que a maioria das pessoas com NF1 apresentam TPA, é provável a associação entre esse distúrbio e o déficit de percepção musical. A ocorrência do MMN mostrou-se preservada nesses indivíduos, porém com maior valor médio das latências entre os

amúsicos. A alteração desse potencial evocado e o importante comprometimento do processamento musical temporal, evidenciados no presente estudo, não são característicos na amusia congênita, o que sugere substratos neurofisiológicos diferentes para a amusia na NF1.

**Conclusão:** A amusia é um distúrbio comum em pessoas com neurofibromatose tipo 1. Apresenta-se nessa doença com características diferentes da amusia congênita, relacionadas à disfunção importante do processamento temporal e à alteração no MMN.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neurofibromatose tipo 1; Amusia; tone deafness; percepção musical; habilidades musicais; Montreal Battery of Evaluation of Amusia.; testes auditivos; potenciais evocados; Mismatch Negativity.

## ABSTRACT

**Introduction:** Some cognitive disturbances, such as language disorder and learning difficulties are frequent in neurofibromatosis type 1 (NF1). It is postulated that this ‘cognitive profile’ is related to alterations in the cortical white matter, characterizing it as a possible cerebral disconnection disorder. Some experts claim they have observed frequent musical difficulties in people with NF1, such as the difficulty to sing in tune or play any instrument. In light of the recent verification of Auditory Processing Disorder (APD) in the disease, it is considered as probable the existence of some damage in the musical perception of such individuals. This difficulty in noticing and executing music is described in literature as amusia, and in its congenital form is also considered as a result of a possible cerebral disconnection disorder. **Objective:** Investigate the occurrence of amusia in NF1; evaluate its characteristics and its connections to the subjects previous musical training; analyze their electrophysiological correlates and compare these findings with what has been previously described in the literature for congenital amusia. **Methods:** 18 volunteers with NF1 (*cases*) e 22 healthy ones (*control*), without auditory deficiency, paired by sex, age and schooling were evaluated through the application of the reduced version of the Montreal Battery Evaluation of Amusia (MBEA), after answering a questionnaire about their musical background. The integrity of the primary cortical areas of auditory processing was evaluated through the registry of evoked potential Mismatch Negativity (MMN). **Results:** Amusia was much more prevalent amongst the cases than amongst the controls (67% vs. 4.5%), and strong association with NF1 ( $P = 0,001$  OR = 42 IC: 4.5-39.6). For their diagnosis it was defined as a cutoff in the MBEA the score value inferior to two standard deviations in the controls’ average. It was detected in individuals with NF1 the impairment in all of the subgroups of tasks in the test (*melodic organization, temporal organization and memory*), with significant damage in the temporal processing. The occurrence and latency of MNN were similar in both groups; however, amongst the people with NF1 it was observed a higher average value of latencies in those with worse performance in the MBEA. **Discussion:** Amusia showed more frequent in NF1, associated with an important impairment of the temporal processing. It was not observed a consistent connection between the musical background and its occurrence. Since most people with NF1 present APD it is likely that there is an association between this disorder and musical perception deficit. The occurrence of MNN showed itself preserved in these individuals, although with higher average value of the latencies amongst the non-musical. The alteration of these evoked potential and the important

impairment of the temporal musical processing made evident in the present study are not characteristically present in congenital amusia, which suggests different neurophysiologic substrates for amusia in NF1. **Conclusion:** Amusia is a common disturbance in people with neurofibromatosis type 1. It presents itself in this disease with different characteristics than those in congenital amusia, related to an important dysfunction in the temporal processing and the alteration in the MMN.

**KEY WORDS:** Neurofibromatosis type 1; Amusia; tone deafness; musical perception; musical abilities; Montreal Battery of Evaluation of Amusia.; auditory tests; evoked potentials; Mismatch Negativity.

## LISTA DE FIGURAS

### Considerações iniciais

FIGURA 1: MMN .....	30
---------------------	----

### Artigo original

FIGURA 1: Boxplot - score na MBEA e em suas subdivisões. ....	52
FIGURA 2: Prevalência da amusia e subtipos entre controles e pessoas com NF1 .....	55
FIGURA 3: Traçado dos PEALLs. . ....	57
FIGURA 4: Box plot - Latência do MMN em pessoas com NF1, com e sem amusia.....	58
FIGURA 5: Scatter plot: MBEA e latência do MMN na NF1.. ....	58

## LISTA DE QUADROS

### Considerações iniciais

QUADRO 1: Principais diferenças entre NF1, NF2 e Schwannomatose (SCH) .....	23
QUADRO 2: Critérios NIH para diagnóstico da NF1 .....	24
QUADRO 3: Outras manifestações da NF1 .....	25

## LISTA DE TABELAS

### Artigo original

TABELA 1: Boxplot - escore na MBEA e em suas subdivisões. ....	53
TABELA 2: Características gerais da amostra.....	53
TABELA 3: Escore MBEA e variáveis independentes .....	54
TABELA 4: Distribuição dos amúscos (n=13) quanto aos grupos e subtipos de amusia.....	56
TABELA 5: MMN: Ocorrência e latência em casos e controles.. ..	58
TABELA 6: MMN: Ocorrência e latência Vs demais variáveis.. ..	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>ATL</b>	Audiometria Tonal Limiar
<b>CRNF – HC/UFMG</b>	Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>Db</b>	Decibéis
<b>DL</b>	Distúrbios de linguagem
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DTI</b>	Diffusion Tensor Imaging ( <i>Tractografia por tensão difusional</i> )
<b>Fem</b>	Sexo feminino
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GNF1</b>	Grupo casos (NF1)
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IC</b>	Intervalo de concordância
<b>IRF</b>	Índice de Reconhecimento de Fala
<b>LA</b>	Logaudiometria
<b>ms</b>	– Milissegundos
<b>Masc</b>	Sexo masculino
<b>MCL</b>	Manchas café com leite
<b>MMN</b>	Mismatch Negativity
<b>NF1</b>	Neurofibromatose tipo 1
<b>NF2</b>	Neurofibromatose tipo 2
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PE(s)</b>	Potencial(ais) evocado(s)
<b>PEALL(s)</b>	Potencial(ais) evocado(s) auditivo(s) de longa latência
<b>SCH</b>	Shwannomatose
<b>SSDP</b>	Sinal do Segundo Dedo do Pé
<b>TA</b>	Transtorno de aprendizagem
<b>TALE</b>	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
<b>TEA</b>	Transtorno do Espectro Autista
<b>TPA</b>	Transtorno do Processamento Auditivo
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>%</b>	Porcentagem

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	16
2. OBJETIVOS .....	31
3. MÉTODOS .....	32
3.1 Desenho do estudo .....	32
3.2 Aspectos éticos.....	32
3.3 Amostra e local do estudo.....	33
3.4 Critérios de inclusão.....	33
3.5 Critérios de exclusão .....	33
3.6 Instrumentos / procedimentos de coleta de dados .....	34
3.7 Análise estatística.....	38
4. RESULTADO – ARTIGO ORIGINAL .....	39
RESUMO .....	40
ABSTRACT .....	42
INTRODUÇÃO .....	44
MATERIAIS E MÉTODOS .....	48
RESULTADOS .....	52
DISCUSSÃO .....	60
CONCLUSÃO .....	62
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	64
7. ANEXOS .....	68
MONTRÉAL BATTERY OF EVALUATION OF AMUSIA – MBEA. Versão brasileira reduzida.....	68
AVALIAÇÃO DE ANTECEDENTES MUSICAIS .....	83
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (Para responsáveis por menores de 18 anos de idade) .....	87
TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE (Para adolescentes com idade entre 14 e 18 anos de idade) .....	89
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (Para sujeitos com 18 anos de idade ou mais).....	91
FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO .....	93

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Segundo relatos confiáveis dos meus pais, talvez um pouco exagerados, meu despertar para a música teria ocorrido em torno dos quatro ou cinco anos de idade. Chamava-lhes a atenção o meu entusiasmo ao ouvir algumas canções de rock, quase sempre seguida por uma reação imediata de simular que estava tocando uma guitarra. Das vagas lembranças que tenho dessa época, recordo-me das festas da família Lage, nas quais somente uma coisa atraía a minha atenção o suficiente para eu interromper qualquer brincadeira com as outras crianças: o velho violão do sr. Wilson, meu falecido e saudoso avô. Quando esse objeto saía do seu estado inerte, dependurado na parede, e ganhava vida nas mãos do velho cancionista, a festa ganhava mais afeto e alegria. Era nítida a sinceridade do sorriso de todos que cantarolavam ao seu redor, mesmo que às vezes algo desafinados. Enquanto isso eu distraía-me ao ver aqueles dedos calejados deslizando sobre as cordas do violão, que por sua vez também exibiam cicatrizes em sua madeira, cada uma delas possivelmente atrelada a alguma história velada no tempo. E aos poucos via-me flutuando nas melodias, que ganhavam os ares do ambiente, dissecando as paredes e alimentando os ouvidos.

No aflorar da adolescência, após algumas tentativas frustradas de ser jogador de futebol, decidi ultrapassar a barreira da apreciação musical e definitivamente aprender a tocar algum instrumento, submerso em um contexto de explosão hormonal e construção de identidade. A opção inicial pela bateria, que me inspirava a sensação de liberdade e rebeldia, tornara-se inviável por morar em um pequeno apartamento, além do seu alto custo. Por hora contentei-me com uma guitarra emprestada por um dos meus tios “tocadores de violão”, Edinho, que com muito zelo e paciência ensinou-me os primeiros acordes. Começava ali uma relação quase visceral com esse instrumento.

Pouco tempo depois, aos quinze anos, tive a minha primeira banda de rock, o “Sobreviventes do Aborto”. Apesar de sua fugaz existência, em sua única apresentação pública tive a oportunidade de sentir o prazer de tocar em um conjunto. No palco toda a timidez que ainda rondava-me dispersava-se em um ambiente sinestésico e quase onírico, composto por luzes estonteantes, aroma do gelo seco, pela guitarra nas mãos e, obviamente, pela música, que emaranhava-se aos sons da plateia. Era ali que a experiência musical se fazia valer. As emoções compartilhadas com os companheiros da banda e com o público me faziam compreender o poder que a música exercia em conectar as pessoas, e não hesitei quanto ao ímpeto incontável de viver essa experiência por mais vezes. Com o fim do “Sobreviventes” surgiu o “Maria Tonteira”, e sucessivamente vários outros conjuntos ao longo desses quase vinte anos. As

inúmeras histórias vividas em cada um deles infelizmente não caberiam nessas breves páginas, além, é claro, da impropriedade de algumas delas.

Ao “adulterar” distanciei-me gradativamente dessa vida musical, especialmente quando decidi cursar medicina. Pela necessidade de estudar em uma universidade pública, comecei a dedicar todo o meu tempo livre na preparação para o vestibular - nessa época havia terminado o ensino médio e tornara-me funcionário público na secretaria de saúde da minha cidade natal, Itabira. Após dois anos de abnegações e algumas frustrações, fui finalmente aprovado e ingressei no tão sonhado curso de medicina da UFMG.

Passada toda a euforia inicial pela aprovação no vestibular, bastou acontecer a primeira festa da turma da faculdade para eu me render novamente ao microfone e ao violão. E em poucos meses já estava de volta aos palcos com um novo conjunto, com apresentações em quase todos os finais de semana. Desde então as duas atividades, música e medicina, intercalaram-se em meu cotidiano. Embora nunca tenha sido fácil conciliá-las, sempre tive a plena certeza de que pior ainda seria abandonar qualquer uma delas. Preferi optar por uma relação bigâmica, ciente de que ambas já estavam incrustadas no meu ser.

Dois anos após graduar-me em medicina, ainda insatisfeito com as opções formais que se apresentavam para a minha carreira, vislumbrei um novo caminho, que pareceu-me mais coerente com a minha própria história: a musicoterapia e a neurociência da música. Isso surgiu-me após ler “Alucinações musicais”, de Oliver Sacks [1], no qual o autor descreve a história de diversas pessoas com alterações na percepção ou na execução musical, decorrentes de variadas doenças, bem como a aplicação da música como ferramenta terapêutica em inúmeras situações. À partir dessa leitura comecei a compreender um pouco da fascinante relação entre a música e o cérebro, bem como descobri que há muita gente mundo afora dedicando sua vida a pesquisas nesse campo. A ideia de começar a estudar esse assunto e, quem sabe um dia, tornar-me um neurocientista da música, aliviava meus anseios. Isso permitiria o casamento perfeito entre a música e a medicina, agora em uma relação menos conflituosa.

Por grande coincidência, nessa mesma época foi divulgado um curso sobre neurociência e música, na programação de um simpósio de neurociências da UFMG, em 2013. Inscrevi-me mais que depressa no evento, que duraria três dias, e contaria com várias palestras. Uma delas foi ministrada pelo professor João Gabriel, músico e médico, de quem fui aluno na graduação e por quem tinha enorme apreço. Após a sua aula, em uma conversa apressada no corredor, manifestei ao mesmo o meu interesse em desenvolver algum estudo que envolvesse música e medicina, algo de modo muito genérico, ainda sem nenhuma ideia ou sequer um tema a ser

desenvolvido. Apesar dele ter me ouvido atentamente e se mostrado disposto a ajudar-me, senti-me um tanto precipitado naquela abordagem, e tive a impressão de que aquela conversa certamente não renderia frutos.

Ainda no mesmo evento tive a sorte de conhecer a professora e patologista Ana Lana, bem como a psicóloga Marília Nunes, ambas musicistas e pesquisadoras em neurociência da música. Minha ansiedade pungente de não saber nem por onde começar, mas com a certeza que era aquilo que eu queria estudar, foi registrada pelo olhar da Ana, que logo lançou-me um desafio norteador: dar continuidade a um projeto de investigação da amusia na Esclerose Múltipla, que havia sido escrito inicialmente por ela e com contribuições da Marília Nunes.

A amusia, que de modo sumário define-se pela incapacidade em perceber e reproduzir música, era um termo que eu só havia lido no livro “Alucinações musicais”, ocasião em que não havia me despertado maior interesse, e ouvido novamente naquele curso. Mas na vigência e urgência da oportunidade, até naquele momento única, aceitei sem titubear a proposta de desenvolver o tal projeto.

À partir daí, com o apoio da Ana e da Marília, foram várias idas e vindas, conversas com pessoas daqui e acolá, encontros e desencontros. Quase sempre nos víamos diante de algum empecilho, na maioria das vezes de natureza “burocrática”, que inviabilizava a execução do estudo. Após aproximadamente um ano de tentativas, quando já começara a ler muito mais do que sobre a própria amusia, decidi mudar completamente os planos e escrever um novo projeto, no qual investigaria os efeitos da áudio-analgesia em pacientes internados em ambiente de terapia intensiva.

Ainda no final daquele ano de 2014, que já beirava setembro, me candidataria a uma vaga no programa de mestrado em ciências fonoaudiológicas da UFMG, após uma animadora proposta de orientação pela professora Luciana Macedo, fonoaudióloga especialista em audiologia, que literalmente me acolheu no momento em que já quase desistia. No entanto, ainda precisaríamos da ajuda de alguém que tivesse vínculo como professor na UFMG e conhecimento em medicina e música, bem como em neurociências, para co-orientar-me. E o nome veio de sobressalto em quase uníssono para nós dois: professor João Gabriel. Lembrei-me de imediato daquela conversa apressada que tivemos no ano anterior. Perguntei-me: agora seria diferente?

Agendamos uma reunião. Uma mistura de nostalgia e dispnéia envolveu-me ao subir as escadas do HC (Hospital das Clínicas da UFMG), para conversar com um dos professores que mais me inspiraram na faculdade. Apresentado o projeto, João Gabriel aceitou o convite para a

co-orientação com visível contentamento. Senti um alívio, que entretanto duraria poucos minutos. O olhar atento do pesquisador já experiente não se distraiu aos inúmeros vieses que a pesquisa implicaria, bem como ao custo relativamente elevado e a outras questões burocráticas possíveis para o início e o desenvolvimento do projeto.

Enquanto João Gabriel elucidava esses problemas, uma nova frustração rondava-me. Meu pensamento não poderia ser diferente: “Não é possível que agora, com tudo encaminhado, e depois de tudo que já havia passado, eu teria que mudar novamente os meus planos? Perderia todo aquele tempo que havia dedicado ao estudo da áudio-analgesia e à elaboração daquele projeto?” Pensava, quase “chorava por dentro”, e permanecia calado. Não sei se pude esconder essa ansiedade e sentimento de frustração, que no entanto aos poucos esvaiu-se ao desenrolar da conversa. Dessa vez João Gabriel, talvez vendo-me muito mais maduro e engajado do que no ano anterior, começou a apresentar-me algumas outras possibilidades de estudo que seriam mais viáveis. E bem mais concretas, o que reconheci de imediato. E na última dessas opções - acredito que deixada para o final intencionalmente - contou-me uma história que mudaria todo esse caso. Ou melhor, contou-me alguns casos, que mudariam toda essa história.

Duas semanas antes, em uma de suas palestras sobre música e medicina, João Gabriel havia se encontrado com o médico e cartunista LOR (apelido oriundo das iniciais do seu nome, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues), especialista em um grupo de doenças genéticas descrito como neurofibromatoses. Naquela ocasião, LOR havia lhe dito sobre uma característica curiosa que vinha observando em seus pacientes com a Neurofibromatose tipo 1 (NF1): a queixa de dificuldades em execução musical, seja para cantar, para tocar algum instrumento ou até mesmo para dançar.

Essa característica já havia chamado a atenção de LOR há muitos anos, ao observar a inabilidade musical que uma de suas filhas, que tem NF1, já apresentara desde a infância. Em um de seus blogs [2], o médico e cartunista apresenta um interessante relato sobre a ocasião em que ela decidiu fazer aulas de violino:

*Durante várias semanas, às vezes Thalma (esposa do LOR), 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 arrepijo desagradável.*

*Na mesma época, participei da organização de um salão de humor em Belo Horizonte, para o qual foram convidados diversos cartunistas brasileiros e o Jô Soares, cujo programa de entrevistas na TV já era famoso. Depois do show do Jô, fomos a um restaurante de comida mineira, ao qual Maria Helena nos acompanhou, pois queria fazer um “pedido” ao Jô Soares. Depois do jantar, demos carona ao Jô até seu hotel e no trajeto Maria Helena disse a ele que gostaria muito de se apresentar no seu programa na TV. Jô, gentil, disse que a receberia com muito prazer, e perguntou o que ela apresentaria diante das câmeras. Maria Helena respondeu que tocaria violino. Ah, exclamou o Jô, - e você toca bem? Ela respondeu: Ainda não, porque a quarta corda tem um som horrível, que me deixa toda arrepiada! Jô deu uma grande risada e disse: Então, estamos combinados: quando você estiver tocando bem um violino com apenas três cordas, você me avisa que apresento você no meu programa!*

Essa sensação desagradável que Maria Helena sentia ao ouvir alguns sons específicos é descrita como misofonia, que a princípio não tem relação estrita com a dificuldade que ela apresentava para aprender o violino, provavelmente secundária à amusia. Nessa época LOR ainda não dedicava-se ao atendimento clínico das pessoas com neurofibromatoses, mas a inabilidade musical da sua filha chamou-lhe a atenção e o fez pensar numa possível correlação com a doença.

Após a criação do Centro de Referência em Neurofibromatoses, juntamente com o professor Nilton Alves de Rezende, à medida em que ambos conheciam um maior número de pessoas com NF1, crescia a suspeita de que era comum certa dificuldade entre elas para tocar instrumentos musicais.

Em 2008, ao ler o livro “Alucinações Musicais”, que ganhara de presente de uma de suas filhas, LOR deparou-se com uma descrição de Oliver Sacks sobre as diferentes formas de amusia, o que muito despertou-lhe a atenção. Naquele momento ele anotou, na página referente ao assunto no livro, se aquilo poderia ter algo a ver com as dificuldades musicais observadas na Maria Helena, bem como com as dificuldades relatadas por outras pessoas com NF1.

Esta dúvida começou a ser respondida no ano seguinte pela Pollyanna Barros Batista, bolsista de iniciação científica em fonoaudiologia, e pelo seu orientador, o professor Nilton Alves de Rezende, que descreveram o relato de um jovem adulto com NF1, diagnosticado com Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) [3]. Tal anormalidade, que consiste no processamento inadequado dos sons no cérebro, apesar da pessoa ouvir normalmente, ainda não havia sido descrita na doença.

Em continuidade, Pollyanna constatou que praticamente todas as pessoas com NF1 apresentam TPA, e que havia uma relação entre esse transtorno e as dificuldades de aprendizado

e de linguagem que essas pessoas também frequentemente manifestam [4]. Lembrando-se do trecho marcado no livro *Alucinações musicais* [1], em que Sacks também descreve uma possível associação entre amusia e TPA, LOR fez uma revisão na literatura buscando alguma relação entre NF1, TPA e dificuldades musicais, mas nada encontrou.

Pouco tempo depois, durante um congresso da Children Tumour Foundation (CTF), nos Estados Unidos, LOR comentou com Vincenti Riccardi, grande e experiente pesquisador em neurofibromatoses, sobre a sua impressão em relação às dificuldades musicais que observava nas pessoas com NF1. Riccardi não apenas concordou com essa impressão, mas também contou o seguinte caso, descrito por LOR em um de seus blogs [2]:

*“(...) 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. Noutra 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.”*

Essas situações foram inicialmente descritas de modo sucinto pelo professor João Gabriel, e depois pormenorizadas pelo LOR, no primeiro encontro que tivemos. Minha frustração inicial, pela inviabilidade de desenvolver o projeto de áudio-analgesia, foi substituída por uma sensação de que havia adiante uma possibilidade mais concreta, baseada em uma pergunta científica consistente, inédita, bem respaldada e que, além de tudo, tangia a arte.

Até então as neurofibromatoses eram doenças que eu mal conhecia pelos livros, e quase sempre confundia a NF1 com a Neurofibromatose tipo 2 (NF2), doenças raras e muito distintas, apesar dos nomes semelhantes. Já no final da reunião, enquanto João Gabriel ajudava-me a diferenciá-las através da descrição de suas manifestações clínicas, ocorreu-me uma marcante lembrança. No início da faculdade, em 2005, me deparei nas imediações do HC com uma pessoa que tinha inúmeros neurofibromas cutâneos, provavelmente decorrentes da NF1. Ainda praticamente leigo em medicina, imaginei que aqueles tumores fossem malignos. Somando-se ao inquestionável prejuízo estético ao qual aquela pessoa era acometida e por sua provável repercussão psicossocial, me vi tomado por um enorme sentimento de compaixão e solidariedade. Porém, envolto pela insegurança decorrente da minha ignorância e inexperiência,

questionei-me naquele momento se algum dia eu teria condições psicológicas e técnicas de lidar com pacientes que tivessem aquele mesmo problema.

Uma semana após a reunião com João Gabriel tive uma estimulante e agradável conversa com o LOR, que contou-me com detalhes toda a história contada pelo meu co-orientador. Em meio a xícaras de café e a alguns assuntos aleatórios sobre política e arte, conversamos sobre o projeto e tive naquele dia a minha primeira aula de neurofibromatoses. Naquele momento ao menos já não confundia mais as doenças.

Dediquei-me nos dias seguintes a um estudo intensivo sobre a NF1, especialmente no que diz respeito às suas manifestações cognitivas, e concluí algo que já esperava: a suspeita de haver relação entre a NF1 e a amusia tinha fundamentos neurobiológicos muito consistentes, reforçados pela recente constatação do Transtorno do Processamento Auditivo na doença.

A Neurofibromatose do tipo 1 é uma das doenças monogênicas mais comuns, com padrão de herança autossômico dominante, que incide em aproximadamente 1:3.000 nascimentos, em ambos sexos [5]. Pertence a um grupo de desordens de origem genética, denominado genericamente como “Neurofibromatoses”, ao qual também pertencem a Neurofibromatose do tipo 2 (NF2) e a Schwannomatose (SCH). Embora possuam alguma semelhança nos nomes, essas doenças são bastante distintas em termos de bases genéticas, fisiopatologia, epidemiologia e manifestações clínicas [6, 7] (Quadro 1).

A NF1 é causada por mutações genéticas no cromossomo 17, locus q11.2. Esse gene é responsável pela síntese da neurofibromina, uma proteína supressora do crescimento celular, que também atua na plasticidade sináptica, memória e aprendizado [8, 9]. Cerca de metade dos casos é herdada, e a outra metade decorre de novas mutações. A doença tem caráter multissistêmico, com fenótipo variado e diferentes níveis de gravidade para cada indivíduo. As manifestações mais comuns as manchas com-leite” e as efélides axilares e inguinais (presentes desde a infância), os neurofibromas e os nódulos de Lish (hamartomas presente na íris, patognomônicos da doença) [7, 8].

Os critérios diagnósticos para a NF1, propostos pela National Institutes of Health (NIH) [10], estão apresentados no Quadro 2. É necessária a presença de pelo menos 3 desses critérios para o diagnóstico preciso. Outras alterações decorrentes da doença são descritas no Quadro 3, organizadas pelos sistemas acometidos.

**Quadro 1.\*** Principais diferenças entre NF1, NF2 e Schwannomatose (SCH)

<b>Características</b>	<b>NF1</b>	<b>NF2</b>	<b>SCH</b>
Gene	17 (locus q11.2)	22 (locus q12.2)	INI 1 e outros?
Herança	Autossômica dominante (penetrância completa)	Autossômica dominante (penetrância incompleta)	Variável
Prevalência	1:3000	1:20000	1:40000
Idade <sup>1</sup>	Infância	Adolescente ou adulta	Adultos > 30 anos
Achados típicos	MCL e neurofibromas	Perda auditiva e desequilíbrio	Dor
Tumores mais comuns	Neurofibromas (60%); glioma óptico (15-20%)	Schwannomas, meningiomas (50 % intracranianos)	Schwannomas (periféricos e dolorosos)
Problemas ósseos	Displasias	-	-
Achados oftalmológicos	Nódulos de Lisch	Catarata subcapsular juvenil e Membrana epirretiniana	-
Desenvolvimento	Desordens de aprendizado, de linguagem e do processamento auditivo, déficits cognitivos	-	-
Crescimento	Macrocefalia, baixa estatura	Normal	Normal

1: Idade de surgimento dos primeiros sintomas. MCL= Manchas café com leite.

\*Adaptado de Rodrigues et. Al, 2014

**Quadro 2\*** . Critérios NIH para diagnóstico da NF1

<b>Critério</b>	<b>Descrição</b>
MCL	6 ou mais MCL > 5 mm no maior diâmetro em indivíduos pré-púberes e >15mm em indivíduos pós-púberes.
Eférides	Duas ou mais sardas na região axilar ou inguinal.
Neurofibromas	Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo (cutâneo, subcutâneo ou espinhal) ou um neurofibroma plexiforme.
Gliomas	Astrocitoma do nervo ou da via óptica evidenciado por método de RNM.
Nódulos de Lisch	Dois ou mais hamartomas na íris, diagnosticados através de avaliação oftalmológica.
Displasias ósseas	Uma lesão óssea distinta como displasia da asa do esfenoide ou afilamento da cortical de um osso longo, com ou sem pseudo-artrose.
História familiar	Um parente de primeiro grau com NF1 estabelecida através dos critérios acima.

MCL: Manchas café com leite

\*Adaptado de Rodrigues et.al [7]

Também são comuns na NF1 problemas cognitivos e psicológicos, como as desordens de linguagem, a dificuldade de aprendizado, o déficit de atenção e o prejuízo na socialização [7-9]. Alguns autores atribuem esse “perfil cognitivo” a algumas anormalidades estruturais presentes em substância branca cerebral, tais como o maior volume do corpo caloso [11, 12]; as “hiperintensidades” em T2, evidenciadas por Ressonância Magnética (RNM) [13-15]; e as alterações microestruturais, principalmente em áreas de conexão com o córtex frontal, evidenciadas por Tractografia por Tensão Difusional (DTI) [16]. Indivíduos com NF1 apresentam uma maior atividade hemisférica direita durante a realização de tarefas de processamento fonológico [17], evidenciada por Ressonância 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 possível causa para os problemas cognitivos da NF1, especialmente para aqueles relacionados a inabilidades perceptuais.

**Quadro 3 . Outras manifestações da NF1**

<b>Sistemas</b>	<b>Descrição</b>
Osteomuscular	Macrocrania; Pectus excavatum; baixa estatura; cifoescoliose distrófica; hipotonia muscular; SSDP <sup>1</sup>
Endócrino-metabólico	Baixa estatura; puberdade precoce; hipovitaminose D; baixa incidência de DM2
Hematológicas	Leucemia mielóide juvenil
Cardiovasculares	Doença reno-vascular
Neurológicas	Cefaléia; epilepsia; TDAH, Austismo e TEA
Psicológicas	Timidez; dificuldade de socialização.
História familiar	Um parente de primeiro grau com NF1 estabelecida através dos critérios acima.
Outros tumores	Tumor maligno da bainha do nervo periférico; Feocromocitoma; Câncer de mama; Câncer de estômago; Astrocitoma

1. Sinal do Segundo Dedo do Pé, caracterizado por discreta elevação do segundo dedo e acavalamento sobre o terceiro dedo [18].

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TEA: Transtorno do Espectro Autista

Recentemente foi constatada a ocorrência frequente de Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) central em pessoas com NF1, associada a Distúrbio de Linguagem (DL) [4]. A relação entre ambas já tem sido descrita na literatura, bem como entre as anormalidades no processamento auditivo e dificuldades de aprendizagem [19-22]. Há evidências de que o prejuízo no processamento temporal dos sons seja um elemento comum encontrado nessas e em outras desordens de desenvolvimento, por exemplo no autismo e na TDAH [23, 24], nas quais o treinamento em atividades musicais e a musicoterapia resultam em melhora de outras habilidades, como a linguagem e a integração social [25-27]. O efeito positivo da música em outros domínios cognitivos, inclusive em habilidades linguísticas, também é reconhecido nas pessoas saudáveis [28-31]. Isso se deve provavelmente à existência áreas de conexão e de processamento cerebral comuns para a música e a linguagem [29, 32, 33].

Diante do seu caráter plural, a música é considerada como uma atividade exclusiva da espécie humana, que envolve mecanismos neurobiológicos especializados, integração com as emoções e com o comportamento, aspectos sociais, culturais e religiosos. Ela está presente em todos os povos do mundo, e há evidências de sua existência desde aproximadamente 50000 anos atrás. Devido à sua antiguidade e ubiquidade, são consideradas algumas hipóteses evolutivas para a sua perpetuação até os dias atuais [34, 35].

Acredita-se que a capacidade de discriminar e reproduzir elementos sonoros, tanto no contexto temporal quanto no espectro das frequências, tenha desempenhado papel fundamental em comunidades pré-linguísticas, permitindo a comunicação entre nossos ancestrais. Aqueles que dotavam dessa habilidade estariam mais adaptados ao meio, com maiores chances de atingir a idade reprodutiva e transmitir os genes relacionados a essas habilidades às gerações futuras. Nesse contexto emerge a hipótese do surgimento do “ouvido absoluto”, caracterizado pela capacidade de discernir e atribuir significado aos sons no espectro das frequências sem a necessidade outras notas para comparação [35].

Alguns autores propuseram outros mecanismos de seleção natural através da música, que de certa forma não são excludentes. Darwin, em 1871 [36], por exemplo, propôs uma espécie de seleção sexual, considerando que indivíduos que detinham as habilidades de dançar e produzir música exerceriam maior atração ao sexo oposto, e conseqüentemente maiores chances de gerarem descendentes. Essa hipótese foi reafirmada por Miller [37], em 1999. Considerando as bases anatômicas e neurofuncionais da distribuição cortical difusa associada ao processamento musical [38, 39], acredita-se que a habilidade de perceber e reproduzir música esteja relacionada a outras funções cognitivas, tanto perceptuais quanto executivas, que também proporcionariam a esses indivíduos “musicais” maiores chances de sobrevivência e reprodução [35]. Além disso, a música exerce um poder inquestionável de vinculação entre as pessoas, evidenciado por maior coordenação e cooperação social entre aqueles que a compartilham [40], tornando-se coletivamente menos vulneráveis às hostilidades de um ambiente primitivo. O canto ao redor das fogueiras, por exemplo, poderia exercer importante defesa nessas pequenas comunidades tribais, ao afastar possíveis predadores à espreita [35].

O desenvolvimento da linguagem verbal e de outras habilidades cognitivas, concomitantes a um maior controle do homem sobre o ambiente natural, certamente reduziram a influência das habilidades musicais nos mecanismos de seleção descritos. No entanto, acredita-se que o longo período em que essa influência ocorreu foi certamente suficiente para fazer com que a

música adquirisse características de universalidade e ubiquidade. Ainda hoje, além de sua importância cultural, ela encontra-se diretamente relacionada a diversos aspectos no nosso cotidiano, especialmente na linguagem [35].

Algumas questões são evidentes em relação à estreita relação entre a música e a linguagem. Segundo Sacks [1], “*a própria fala não é só uma sucessão de palavras na ordem apropriada. Ela tem inflexões, entonações, andamento, ritmo e melodia*”. Esses elementos constituem a prosódia, presente em todas as línguas, sendo que em algumas eles determinam o caráter semântico de algumas palavras, nas descritas “línguas tonais”. No mandarim, por exemplo, algumas palavras com a mesma grafia possuem diferentes significados de acordo com a entonação na qual são ditas. A preservação desse elemento musical léxico relaciona-se com a maior prevalência de ouvido absoluto entre os chineses. Outros elementos do nosso cotidiano, como o reforço do poder narrativo e mnemônico através de pistas musicais e a maior facilidade de expressão através da música pelos indivíduos com gagueira corroboram com as evidências já levantadas da relação neurobiológica entre a música e a linguagem [35].

Como mencionado anteriormente, têm sido documentado o prejuízo na linguagem em pessoas com NF1. Além das dificuldades de fala e compreensão oral, considerável parte dos pacientes atendidos no CRNFs – HC/UFMG apresentam queixas relacionadas a dificuldades musicais quando questionados sobre o assunto, descritas como a incapacidade para cantar “no ritmo” ou de modo afinado, tocar ou aprender algum instrumento, dançar ou até mesmo bater palmas coordenadamente com uma canção.

As incapacidades musicais relatadas por esses pacientes não são raras na população geral, e são descritas na literatura como amusias. São definidas pela incapacidade relativa ou absoluta, permanente ou temporária, de perceber e reproduzir música, presente em indivíduos sem déficit auditivo, com bom nível de educação e normalmente expostos à música durante o período do desenvolvimento. Podem ser adquiridas ou congênitas, bem como relacionar-se ao comprometimento predominante de um ou mais dos principais componentes da percepção musical: memória, ritmo (*beat deafness*) e melodia (*tone deafness*) [41, 42].

As amusias adquiridas decorrem de lesões cerebrais, provenientes de traumas, tumores ou eventos vasculares em áreas correlatas ao processamento musical, localizadas nos lobos temporais e frontais, principalmente no hemisfério direito. Geralmente associam-se a disfunções cognitivas diversas, principalmente relacionadas a funções executivas, memória de trabalho e atenção [43].

Através do estudo das amusias adquiridas foi desenvolvido por Peretz, Champod [44] o principal instrumento amplamente utilizado para a investigação de amusia, a Bateria de Montreal de Investigação de Amusia (no inglês a *Montreal Battery of Evaluation of Amusia* (MBEA)). Ela consiste em um conjunto de testes auditivos 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*.

A forma congênita da amusia ocorre em 1,5 a 4% da população geral [45, 46], com padrão sugestivo de transmissão hereditária [47]. Nela é observado um importante predomínio do prejuízo da percepção melódica (*tone deafness*), embora possam coexistir em alguns casos o comprometimento do processamento musical temporal e/ou mnemônico [42, 44].

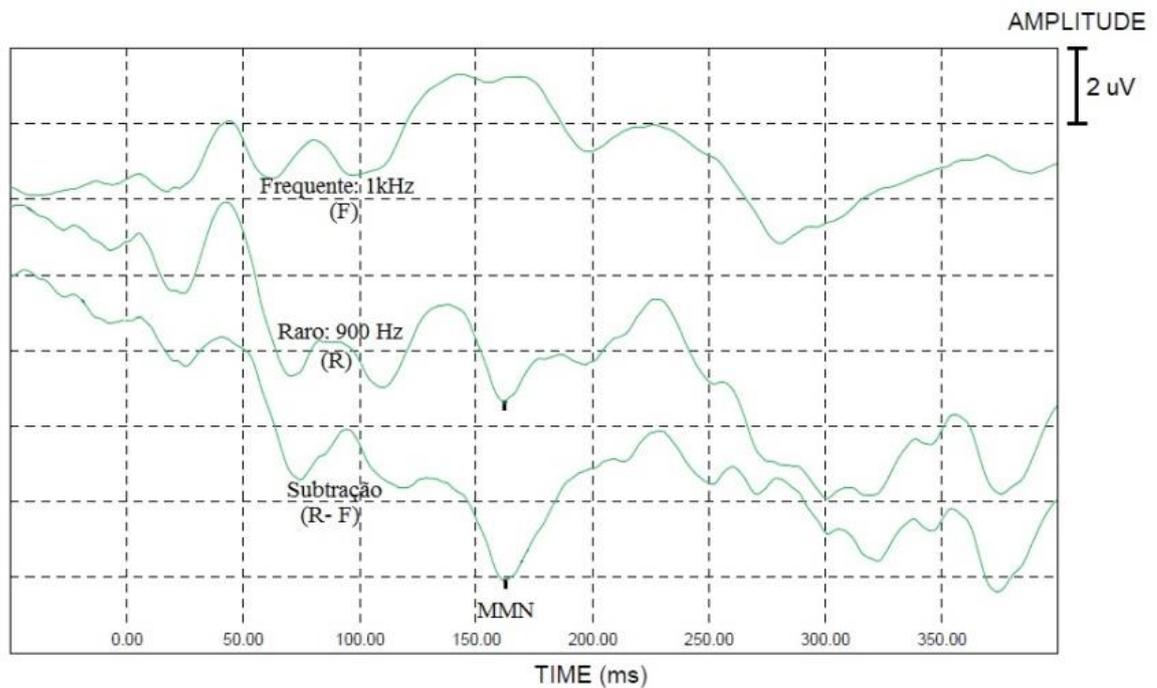
De modo geral não são observados nesses indivíduos outros problemas relacionados à cognição, exceto pela dificuldade de compreensão de elementos não verbais da linguagem, constituintes da prosódia e secundários à própria amusia. Todavia essa dificuldade não implica em maiores repercussões na vida desses sujeitos, que utilizam algumas “pistas” visuais, como gestos e expressões, para compreender os aspectos emocionais, as pontuações de frases, a contextualização do discurso e intencionalidade da fala [48].

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 é compreendida como um transtorno de conectividade, secundário a alterações estruturais e redução do volume fascículo arqueado – o trato de fibras que liga o córtex temporal ao córtex frontal inferior [49-51]. Essas alterações foram evidenciadas principalmente no hemisfério direito, por método de DTI, e concordantes com achado de anormalidade conectiva entre as essas áreas em estudo posterior, com a utilização de estimulação direta transcraniana [52].

Estudos de RNM e RNMf não evidenciaram alterações no córtex auditivo dos amúsicos congênitos, o que confirma a inexistência de alterações em nível de substância cinzenta cerebral nesses indivíduos [49, 50]. Esses achados são compatíveis com a constatação de integridade eletrofisiológica de áreas corticais primárias do processamento auditivo, através da investigação do Mismatch Negativity [53], um Potencial Evocado (PE) relacionado à memória auditiva sensorial.

Dentre os mecanismos de avaliação funcional do córtex cerebral, os PEs 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 ou exógenos, cognitivos ou endógenos. Os potenciais exógenos são determinados pelas características físicas e temporais dos estímulos (intensidade, frequência, duração), enquanto os potenciais endógenos são relacionados às atividades cerebrais e dependem das habilidades cognitivas do indivíduo, da tarefa realizada e do conteúdo dos estímulos. Os últimos também recebem a denominação de potenciais cognitivos ou relacionados a eventos [54, 55].

O Mismatch negativity (MMN) é um componente endógeno dos potenciais relacionados a eventos, classificado como um Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL). 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 não depende da atenção do sujeito. Dada essa natureza, 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” [56-58]. É gerado no córtex auditivo, especialmente no giro temporal superior, e a localização exata da sua de origem depende de qual característica foi modificada no estímulo desviante, bem como da complexidade do som [59].



**Figura 1. MMN**

Registro obtido em exame de um dos sujeitos com NF1. Nota-se o pico negativo adicional após N1, entre 150 e 200 ms, no traçado correspondente ao estímulo desviante ou raro (R), e a sua ausência no traçado correspondente ao estímulo padrão ou frequente (F). No traçado resultante da subtração do estímulo raro menos o frequente a onda correspondente ao MMN torna-se ainda mais evidente.

Amúsicos congênicos não apresentam alterações no MMN [53], que apresenta-se com ocorrência, latência e amplitude semelhantes às observadas em pessoas sem déficits de percepção musical. Isso reflete a integridade funcional das áreas corticais aonde esse PE é gerado, em concordância com os achados de neuroimagem que sustentam a hipótese de transtorno de conectividade para a amusia, assim como é proposto para o ‘perfil cognitivo’ da NF1 [14, 15]. Considerando a semelhança entre essas proposições teóricas, associada à constatação de Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) nas pessoas com NF1, suspeita-se que a amusia também seja um achado frequente nesses indivíduos. Essa hipótese é corroborada pela existência de correlação entre a TPA e o prejuízo na percepção musical (evidenciada em pessoas sem NF1); pela queixa de inabilidades musicais por parte dos pacientes acompanhados no CRNFs-UFG; e pela opinião clínica de experientes profissionais que lidam com as Neurofibromatoses.

Caso sejam encontradas evidências que corroborem com essa suspeita, poderá ser acrescentado ao perfil cognitivo da NF1 um novo aspecto fenotípico. Além do diagnóstico, a utilização da versão reduzida da MBEA como ferramenta de investigação de amusia também fornecerá importantes informações em relação ao tipo de déficit musical predominante na doença.

Também não foram encontrados estudos referentes à avaliação do MMN na NF1, embora outros PEALLs já tenham sido investigados [60]. Se a amusia for constatada nos indivíduos com NF1, a avaliação do Mismatch Negativity poderá fornecer importante informação quanto à sua base neuroanatômica e neurofuncional, de modo comparativo aos achados descritos para a amusia congênita.

## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Investigar a ocorrência de amusia na NF1 e seus correlatos eletrofisiológicos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- I- Avaliar a memória e percepção musical em indivíduos com NF1 através da MBEA.
- II- Avaliar a existência de predomínio no comprometimento de algum subgrupo de tarefas da MBEA (*Organização melódica, organização temporal ou memória*) na NF1.
- III- Investigar a ocorrência e as características do MMN na NF1.
- IV- Correlacionar os resultados do MMN com os resultados da MBEA.
- V- Comparar os achados referentes à MBEA e ao MMN na NF1 com dados na literatura referentes a esses testes na amusia congênita.
- VI- Investigar a existência de efeito relacionado ao treinamento musical prévio na percepção musical dos sujeitos com NF1.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico, do tipo caso-controle.

#### **3.2 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) - CAAE 44062315.7.0000.5149. Todos os participantes convidados foram informados quanto aos objetivos, riscos e procedimentos do estudo. Posteriormente foi apresentado a eles o termo de consentimento livre e esclarecido [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.

#### **3.3 Amostra e local do estudo**

A amostra constituiu-se de 40 indivíduos, com idade entre 16 e 35 anos, divididos em dois grupos: *casos* ou NF1, formado por 18 pessoas com NF1 (apresentando pelo menos três critérios diagnósticos da NIH para a doença)[10] e acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; e grupo *controles*, constituído por 22 indivíduos sem a doença, pareados por sexo, idade e escolaridade com o primeiro grupo.

A coleta de dados foi realizada no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

### **3.4 Critérios de inclusão**

Para o grupo *casos* foram incluídas pessoas com NF1, todas com pelo menos 3 critérios diagnósticos para a doença, conforme proposto pela National Institutes of Health (NIH) [10], com idade entre 16 e 35 anos. No grupo o grupo *controles* foram incluídas pessoas sem NF1, com a mesma faixa etária.

### **3.5 Critérios de exclusão**

- a) Presença de perda auditiva de qualquer tipo ou grau, evidenciada à audiometria.
- b) Existência de prejuízo cognitivo que inviabilizasse a compreensão e a execução dos testes.
- c) História progressiva ou atual de doença neurológica ou otorrinolaringológica que pudesse comprometer as vias auditivas.
- c) Prática ou estudo musical regular prévio, por período maior do que 6 meses, ou a prática atual por qualquer tempo de duração também foram critérios de exclusão. *Obs: Critério aplicado somente aos controles.*

### **3.6 Instrumentos de coleta de dados**

#### **a) Questionário de Antecedentes Musicais**

Todos os sujeitos responderam a um questionário baseado em um questionário utilizado por musicoterapeutas, que contém perguntas a respeito do tipo de formação e da experiência prévia com a música. [Anexos ].

#### **b) Otoscopia**

Esse exame foi realizado para a avaliação da integridade do canal auditivo externo e da membrana timpânica em ambas as orelhas, através de um otoscópio.

### **c) Avaliação audiológica básica**

Foram realizadas a Audiometria Tonal Limiar (ATL) e Logaudiometria, a fim de se descartar a presença de perda auditiva. Foi utilizado o aparelho *MADSEN Itera II - GN Otometrics*, calibrado de acordo com padrões internacionais, em ambiente acusticamente tratado.

Através da ATL definiu-se a presença de perda auditiva, o seu tipo e grau, através da pesquisa do menor nível de pressão sonora em que o indivíduo detecta a presença do som, para cada frequência pré-estabelecida, na via aérea 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 e 6000 e 8000HZ e na via óssea 500, 1000, 2000, 3000 e 4000 HZ, em ambas as orelhas. O nível mínimo da intensidade que o indivíduo detecta a presença do tom puro em 50% das apresentações foi definido como o limiar auditivo. O primeiro estímulo sonoro foi apresentado em um nível de intensidade facilmente ouvido pelo indivíduo, com a intensidade de 50 dB, seguido de sinais com intensidade diminuída em intervalos de 10 dB até o estímulo tornar-se inaudível. À partir desse ponto a intensidade era aumentada em intervalos de 5 dB até o indivíduo perceber novamente a presença do som. Os resultados foram registrados graficamente conforme recomendações da *American Speech and Hearing Association* [61]. A audição dos sujeitos foi classificada como “Audição normal”, “Perda auditiva leve”, “Perda auditiva moderada”, “Perda auditiva Severa”, “Perda auditiva profunda”, à partir da média do limiar auditivo encontrado nas frequências 500, 1000, 2000 e 4000Hz, conforme recomendações da Organização Mundial em Saúde [62].

A LA consiste na avaliação da 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. À 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, de acordo com a escala proposta por EGAN, 1979 [63] é 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%.

#### **.d) Versão reduzida da Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA):**

Proposta por Nunes-Silva, 2010 [64], sua versão original [44] foi validada e normatizada para o contexto brasileiro pelos mesmos autores. Ambas versões destinam-se à avaliação de seis componentes do processamento musical: contorno, intervalo, escala, ritmo, métrica e memória. Para tal são utilizadas frases musicais inéditas, compostas de acordo com o sistema tonal ocidental, e executadas em computador com o timbre de piano. A versão reduzida do teste tem aproximadamente a metade do número de itens da versão completa em cada tarefa, 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 destina-se a avaliar se o sujeito encontra-se 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 avalia o processamento da métrica tem organização diferente das demais. Possui 14 itens, constituídos por melodias acompanhadas de harmonia, dentre as quais uma metade está em métrica binária e 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.

iii) *Teste de reconhecimento de frases musicais*: Destina-se à avaliação da memória musical. São 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 seguem 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.

As respostas dos testes foram registradas pelo próprio sujeito em um formulário padronizado [Anexos]. 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 podiam ser repetidos por quantas vezes o sujeito julgasse necessário para a compreensão do teste.

As avaliações foram realizadas em uma sala com tratamento acústico e 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.

Optou-se pela utilização da versão reduzida da MBEA devido ao menor tempo de sua aplicação em relação à bateria completa, que tem duração de aproximadamente uma hora e meia. Considerou-se que a versão reduzida, com duração de aproximadamente cinquenta minutos, implicaria em menor cansaço durante as testagens, minimizando o prejuízo na atenção dos sujeitos durante a realização das tarefas.

#### **e) Mismatch Negativity (MMN)**

Trata-se de 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. Constitui-se em um pico negativo adicional que sucede a deflexão N1, entre 100 e 250ms após a apresentação do estímulo desviante. Seu registro é padronizado mediante a subtração do traçado correspondente aos estímulos raros menos o traçado correspondente aos estímulos

padrões. A ocorrência do MMN não requer atenção do sujeito avaliado, sendo recomendada a utilização de uma tarefa de distração visual durante a sua captação [56, 65].

No presente estudo, para a obtenção do MMN foi utilizado o aparelho ICS Chartr EP 200 System, tipo 1073 da GN Otometrics A/S, com 2 canais, conectado via cabo USB a um computador. Dois eletrodos de referência foram posicionados nos lóbulos das orelhas (A1 e A2), o eletrodo ativo na posição Fpz e o terra em Fp2, conforme o sistema internacional 10-20 [66]. Foi mantida uma impedância inferior a 5kohms durante o exame para todos os eletrodos, bem como a diferença entre as impedâncias inferior a 3kohms. Os estímulos foram apresentados na intensidade de 75 db, de modo binaural por fones de inserção. Os sujeitos foram posicionados em cadeira confortável, em frente a uma tela na qual assistiam um filme sem som e com legenda, como atividade de distração visual.

O paradigma escolhido para a diferença entre os estímulos padrões e desviantes ocorreu em relação à frequência sonora. Embora existam divergências na literatura [67], Hyde e Peretz, 2004 [68] constataram que amúsicos congênitos eram incapazes de identificar variações melódicas equivalentes a um semitom, enquanto os controles identificavam variações de até um quarto de semitom. Considerando essas informações, para a captação do MMN foi utilizado o menor valor possível pelo aparelho utilizado para a diferença entre a frequência dos estímulos padrões e desviantes, 900 e 1000 Hz, respectivamente. Dentro da escala musical temperada do sistema tonal ocidental não há notas de exata equivalência a esses valores de frequência. Aquelas que mais se aproximam são o Lá 5 (880 Hz) e o Si 5 (987,76Hz) do piano, que diferem em dois semitons [69]. Apesar da relação entre frequências e tons não ser de natureza linear, e sim logarítmica, as pequenas diferenças entre Lá 4 e o estímulo padrão e Si 4 e o estímulo desviante sugerem que a diferença entre esses estímulos também é de aproximadamente dois semitons. 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 percebem [68, 70, 71].

As variáveis do MMN estudadas foram a sua ocorrência, latência e amplitude da onda. A latência foi aferida em milissegundos (ms), determinada pela diferença de tempo existente entre o estímulo sonoro e ponto da curva onde situa-se o pico mais negativo da deflexão do MMN. Para a amplitude, aferida em milivolts (mV), não há um padrão de aferição bem estabelecido na literatura, uma vez que nem sempre é possível a definição precisa do traçado de base como parâmetro de comparação para o pico negativo [72]. Alguns autores assumem como medida da

amplitude o cálculo da diferença de voltagem entre o pico do MMN e o ponto de início ou do final da deflexão [54, 72], embora esse ponto nem sempre seja de fácil detecção. Diante das divergências encontradas na literatura, bem como da dificuldade encontrada para a definição da linha de base ou da imprecisão ponto do início da deflexão em boa parte dos sujeitos no presente estudo, optamos por não utilizar a amplitude do MMN como parâmetro de avaliação.

### **3.7 Análise estatística**

Os dados coletados foram tabulados em um banco de dados do programa SPSS Statistics 19-IBM, utilizado como ferramenta para as análises estatísticas. Foi realizada análise descritiva para a caracterização da amostra quanto às variáveis idade, sexo, nível educacional, tempo de estudo musical, escores da MBEA, ocorrência e latência do MMN. Foi avaliada a forma da distribuição dos dados, através do Teste T de normalidade, e realizado o cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão).

As análises de correlação entre os grupos compreenderam os escores da MBEA, a ocorrência e latência do MMN e algumas variáveis independentes, tais como idade, sexo, tempo de estudo musical e nível de escolaridade. Para algumas variáveis essa análise também foi realizada dentro de cada grupo ou em toda a amostra. A verificação da direção e magnitude destas relações foi definida por meio de testes apropriados para cada análise. Para isso foram considerados o comportamento dos dados mediante à observação da análise descritiva; a classificação das variáveis (categórica ou numérica); o padrão de distribuição das variáveis numéricas (simétrico ou assimétrico) e o número de categorias das variáveis categóricas. O valor de significância estatística assumido para as análises de correlação foi  $p < 0,05$ .

#### 4. RESULTADO - ARTIGO ORIGINAL

##### **Amusia é uma característica comum na Neurofibromatose tipo 1**

\*Versão em português para avaliação da banca examinadora e publicação do volume de dissertação.

Bruno César Lage Cota<sup>1</sup>, Nilton Alves de Rezende<sup>2</sup>, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues<sup>3</sup>, João Gabriel Marques Fonseca<sup>4</sup>, Luciana Macedo de Resende<sup>5\*</sup>

1. Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências Fonoaudiológicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
2. Diretor clínico do Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da UFMG (CRNF – HC/UFMG). Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais
3. Coordenador clínico do CRNF-HC/UFMG
4. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais
5. Departamento de Fonoaudiologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fonoaudiológicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

\*Autor correspondente

Endereços de email: [brucezar@hotmail.com.br](mailto:brucezar@hotmail.com.br); [narezende@terra.com.br](mailto:narezende@terra.com.br); [rodrigues.loc@gmail.com](mailto:rodrigues.loc@gmail.com); [joagabriel@sommos.com.br](mailto:joagabriel@sommos.com.br); [lmacedo.luciana@gmail.com](mailto:lmacedo.luciana@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** São frequentes na Neurofibromatose tipo 1 (NF1) alguns distúrbios cognitivos, como transtorno de linguagem e dificuldade de aprendizagem. Postula-se que esse “perfil cognitivo” esteja relacionado a alterações na substância branca cortical, caracterizando-o como um possível transtorno de desconexão cerebral. Alguns especialistas também têm observado dificuldades musicais frequentes em pessoas com NF1, tais como a dificuldade de cantar de modo afinado ou tocar algum instrumento. Diante da recente constatação de transtorno do processamento auditivo central na doença, consideramos provável a existência de algum prejuízo na percepção musical desses indivíduos. Essa dificuldade em perceber e executar música é descrita na literatura como amusia, que em sua forma congênita também é considerada como resultante de um possível transtorno de desconexão cerebral, de modo semelhante ao que é proposto para os problemas cognitivos na NF1. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de amusia em indivíduos com Neurofibromatose tipo 1. Se presente nessa doença, analisar suas características, sua relação com antecedentes musicais dos indivíduos, seus correlatos eletrofisiológicos e comparar esses achados com o que já foi previamente descrito para a amusia congênita. **Métodos:** 18 voluntários com NF1 (*casos*) e 22 *controles* saudáveis, sem deficiência auditiva, pareados por sexo, idade e escolaridade, foram avaliados mediante a aplicação da versão reduzida da Montreal Battery Evaluation of Amusia (MBEA), após responderem a um questionário sobre antecedentes musicais. A integridade de áreas corticais primárias do processamento auditivo foi avaliada através do registro do potencial evocado Mismatch Negativity (MMN). **Resultados:** A amusia teve prevalência muito maior entre os casos do que entre os controles (67% vs 4,5%), e forte associação com a NF1 ( $P = 0,001$  OR = 42 IC: 4,5-391,6). Para o seu diagnóstico foi definido como ponto de corte na MBEA o valor do escore inferior a dois desvios padrão da média dos controles. Foi detectado nos indivíduos com NF1 o comprometimento em todos os subgrupos de tarefas do teste (*organização melódica, organização temporal e memória*), com significativo prejuízo no processamento temporal. A ocorrência e a latência do MMN foram semelhantes nos dois grupos, porém dentre as pessoas com NF1 observou-se maior valor médio das latências naqueles com pior desempenho na MBEA. **Discussão:** A amusia mostrou-se frequente na NF1, associada a importante comprometimento do processamento temporal. Não foi observada relação consistente entre antecedentes musicais e a sua ocorrência. Dado que a maioria das pessoas com NF1 apresentam transtorno do processamento auditivo, é provável a associação entre esse distúrbio com déficit

de percepção musical. A ocorrência do MMN mostrou-se preservada nesses indivíduos, porém com maior valor médio das latências entre os amúsicos. A alteração desse potencial evocado e o importante comprometimento do processamento musical temporal, evidenciados no presente estudo, não são característicos na amusia congênita, o que sugere substratos neurofisiológicos diferentes para a amusia na NF1. **Conclusão:** A amusia é um distúrbio comum em pessoas com neurofibromatose tipo 1. Apresenta-se nessa doença com características diferentes da amusia congênita, relacionadas à disfunção importante do processamento temporal e à alteração no MMN.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neurofibromatose tipo 1; Amusia; tone deafness; percepção musical; habilidades musicais; Montreal Battery of Evaluation of Amusia.; testes auditivos; potenciais evocados; Mismatch Negativity;

## ABSTRACT

**Introduction:** Some cognitive disturbances, such as language disorder and learning difficulties are frequent in neurofibromatosis type 1 (NF1). It is postulated that this ‘cognitive profile’ is related to alterations in the cortical white matter, characterizing it as a possible cerebral disconnection disorder. Some experts claim they have observed frequent musical difficulties in people with NF1, such as the difficulty to sing in tune or play any instrument. In light of the recent verification of Auditory Processing Disorder (APD) in the disease, it is considered as probable the existence of some damage in the musical perception of such individuals. This difficulty in noticing and executing music is described in literature as amusia, and in its congenital form is also considered as a result of a possible cerebral disconnection disorder. **Objective:** Investigate the occurrence of amusia in NF1; evaluate its characteristics and its connections to the subjects previous musical training; analyze their electrophysiological correlates and compare these findings with what has been previously described in the literature for congenital amusia. **Methods:** 18 volunteers with NF1 (*cases*) e 22 healthy ones (*control*), without auditory deficiency, paired by sex, age and schooling were evaluated through the application of the reduced version of the Montreal Battery Evaluation of Amusia (MBEA), after answering a questionnaire about their musical background. The integrity of the primary cortical areas of auditory processing was evaluated through the registry of evoked potential Mismatch Negativity (MMN). **Results:** Amusia was much more prevalent amongst the cases than amongst the controls (67% vs. 4.5%), and strong association with NF1 ( $P = 0,001$  OR = 42 IC: 4.5-39.6). For their diagnosis it was defined as a cutoff in the MBEA the score value inferior to two standard deviations in the controls’ average. It was detected in individuals with NF1 the impairment in all of the subgroups of tasks in the test (*melodic organization, temporal organization and memory*), with significant damage in the temporal processing. The occurrence and latency of MNN were similar in both groups; however, amongst the people with NF1 it was observed a higher average value of latencies in those with worse performance in the MBEA. **Discussion:** Amusia showed more frequent in NF1, associated with an important impairment of the temporal processing. It was not observed a consistent connection between the musical background and its occurrence. Since most people with NF1 present APD it is likely that there is an association between this disorder and musical perception deficit. The occurrence of MNN showed itself preserved in these individuals, although with higher average value of the latencies amongst the non-musical. The alteration of these evoked potential and the important

impairment of the temporal musical processing made evident in the present study are not characteristically present in congenital amusia, which suggests different neurophysiologic substrates for amusia in NF1. **Conclusion:** Amusia is a common disturbance in people with neurofibromatosis type 1. It presents itself in this disease with different characteristics than those in congenital amusia, related to an important dysfunction in the temporal processing and the alteration in the MMN.

**KEY WORDS:** Neurofibromatosis type 1; Amusia; tone deafness; musical perception; musical abilities; Montreal Battery of Evaluation of Amusia.; auditory tests; evoked potentials; Mismatch Negativity.

## INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma das doenças monogênicas mais comuns, com padrão de herança autossômico dominante, que afeta cerca de 1:3000 indivíduos, em ambos sexos [5, 6]. A doença é causada pela mutação no locus 17q11.2, gene que codifica a proteína neurofibromina, um supressor do crescimento celular que também atua na plasticidade sináptica, memória e aprendizado [8, 9, 73]. Possui fenótipo variável, com alterações multissistêmicas, sendo mais frequentes as manchas café-com-leite, efélides axilares e inguinais, neurofibromas e os nódulos de Lish [7, 8].

Também são comuns na NF1 problemas cognitivos e psicológicos, como as desordens de linguagem, a dificuldade de aprendizado, o déficit de atenção e o prejuízo na socialização [7-9]. Alguns autores atribuem esse “perfil cognitivo” a algumas anormalidades estruturais presentes em substância branca cerebral, tais como o maior volume do corpo caloso [11, 12]; as “hiperintensidades” em T2, evidenciadas por Ressonância Magnética (RNM) [13-15]; e as alterações microestruturais, principalmente em áreas de conexão com o córtex frontal, evidenciadas com uso da Tractografia por Tensão Difusional (DTI) [16]. Indivíduos com NF1 apresentam uma maior atividade hemisférica direita durante a realização de tarefas de processamento fonológico [17], evidenciada por Ressonância 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 possível causa para os problemas cognitivos da NF1, especialmente para aqueles relacionados a inabilidades perceptuais.

Recentemente foi constatada a ocorrência frequente de Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) central em pessoas com NF1, associada a Transtorno de Linguagem (DL) [4]. A relação entre ambas já tem sido descrita na literatura, bem como entre as anormalidades no processamento auditivo e dificuldades de aprendizagem [19-22]. Há evidências de que o prejuízo no processamento temporal dos sons seja um elemento comum encontrado nessas e em outras desordens de desenvolvimento, por exemplo no autismo e na TDAH [23, 24], nas quais o treinamento em atividades musicais e a musicoterapia resultam em melhora de outras habilidades, como a linguagem e a integração social [25-27]. O efeito positivo da música em outros domínios cognitivos, inclusive em habilidades linguísticas, também é reconhecido nas pessoas saudáveis [28-31]. Isso se deve provavelmente à existência áreas de conexão e de processamento cerebral comuns para a música e a linguagem [29, 32, 33].

Diante do seu caráter plural, a música é considerada como uma atividade exclusiva da espécie humana. Por estar relacionada a mecanismos neurobiológicos especializados e estar presente em todos os povos do mundo, desde a antiguidade, são consideradas algumas hipóteses evolutivas para a sua perpetuação até os dias atuais [34, 35].

Acredita-se que a capacidade de discriminar e reproduzir elementos sonoros, tanto no contexto temporal quanto no espectro das frequências, tenha desempenhado papel fundamental em comunidades pré-linguísticas, permitindo a comunicação entre nossos ancestrais. Aqueles que dotavam dessa habilidade estariam mais adaptados ao meio, com maiores chances de atingir a idade reprodutiva e transmitir os genes relacionados a essas habilidades às gerações futuras [35].

Alguns autores propuseram outros mecanismos de seleção natural através da música. Darwin, em 1871 [36] propôs uma espécie de seleção sexual, considerando que indivíduos que detinham as habilidades de dançar e produzir música exerceriam maior atração ao sexo oposto, e conseqüentemente maiores chances de gerarem descendentes. Essa hipótese foi reafirmada por Miller [37], em 1999. Considerando as bases anatômicas e neurofuncionais do processamento musical, que ocorre através da ativação de áreas corticais difusas, muito além do córtex auditivo [38, 39], acredita-se que a habilidade de perceber e reproduzir música esteja relacionada a outras funções cognitivas, tanto perceptuais quanto executivas, que também proporcionariam a esses indivíduos “musicais” maiores chances de sobrevivência e reprodução [35].

Propõe-se que o desenvolvimento da linguagem verbal e de outras habilidades cognitivas, bem como o maior controle do homem sobre o ambiente natural, tenham feito com que as habilidades musicais não exerçam mais influência sobre os mecanismos de seleção descritos. Todavia, além de sua importância cultural, a música mantém-se diretamente vinculada a diversos aspectos da vida humana, inclusive relacionados à linguagem [35]. A constituição da prosódia, o reforço do poder narrativo e mnemônico através de pistas musicais e a maior facilidade de expressão através da música pelos indivíduos com gagueira são alguns exemplos comuns, que inclusive corroboram com as evidências já levantadas sobre a relação neurobiológica entre a música e a linguagem [35].

Como mencionado anteriormente, têm sido documentado o prejuízo na linguagem em pessoas com NF1. Além das dificuldades de fala e compreensão oral, considerável parte dos pacientes atendidos no CRNFs – HC/UFMG apresentam queixas relacionadas a dificuldades

musicais quando questionados sobre o assunto, descritas como a incapacidade para cantar “no ritmo” ou de modo afinado, tocar ou aprender algum instrumento, dançar ou até mesmo bater palmas coordenadamente com uma canção.

As incapacidades musicais relatadas por esses pacientes não são raras na população geral e são descritas na literatura como amusias. São definidas pela incapacidade relativa ou absoluta, permanente ou temporária, de perceber e reproduzir música, presente em indivíduos sem déficit auditivo, com bom nível de educação e normalmente expostos à música durante o período do desenvolvimento. Podem ser adquiridas ou congênitas, bem como relacionar-se ao comprometimento predominante de um ou mais dos principais componentes da percepção musical: memória, ritmo (*beat deafness*) ou melodia (*tone deafness*) [41, 42].

As amusias adquiridas decorrem de lesões cerebrais, provenientes de traumas, tumores ou eventos vasculares em áreas correlatas ao processamento musical, localizadas nos lobos temporais e frontais, principalmente no hemisfério direito. Geralmente associam-se a disfunções cognitivas diversas, principalmente relacionadas a funções executivas, memória de trabalho e atenção [43].

Através do estudo das amusias adquiridas foi desenvolvido por Peretz, Champod [44] o principal instrumento utilizado para a investigação de amusia, a Bateria de Montreal de Investigação de Amusia (no inglês *Montreal Battery of Evaluation of Amusia* (MBEA)). Ela consiste em um conjunto de testes auditivos que permite a avaliação de seis componentes do processamento musical: escala, contorno, intervalo, ritmo, métrica e memória.

A forma congênita da amusia ocorre em 1,5 a 4% da população geral [45, 46], com padrão sugestivo de transmissão hereditária [47]. Nela é observado um importante predomínio do prejuízo da percepção melódica (*tone deafness*), embora em alguns casos possa coexistir o comprometimento temporal e/ou mnemônico [42, 44].

De modo geral os amúsicos congênitos não apresentam outros problemas relacionados à cognição, exceto pela dificuldade de compreensão de elementos não verbais da linguagem, constituintes da prosódia. Todavia essa dificuldade, que é secundária à própria amusia, não implica em maiores repercussões na vida desses sujeitos, que se utilizam de alguns “pistas” visuais, como gestos e expressões, para compreender aspectos emocionais, pontuações de frases, contextualização do discurso e intencionalidade da fala [48].

Atualmente a amusia congênita é compreendida como um transtorno de conectividade, secundário a alterações estruturais e redução do volume fascículo arqueado – o trato de fibras que liga o córtex temporal ao córtex frontal inferior [49-51]. Essas alterações foram evidenciadas principalmente no hemisfério direito, por método de DTI, e corroborada por testes posteriores utilizando estimulação direta transcraniana [52].

Estudos de RNM e RNMF não evidenciaram alterações no córtex auditivo dos amúsicos congênitos, o que confirma a inexistência de alterações em nível de substância cinzenta cerebral nesses indivíduos [49, 50]. Esses achados são compatíveis com a constatação de integridade eletrofisiológica de áreas corticais primárias do processamento auditivo, através da investigação do Mismatch Negativity (MMN) [53], um Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL) relacionado a operações cognitivas pré-atencionais da audição.

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 não depende da atenção do sujeito. Dada essa natureza, o MMN reflete não só a memória sensorial, mas também um possível processo automático de “inteligência primitiva” [56-58]. É gerado no córtex auditivo, especialmente no giro temporal superior, e a localização exata da sua de origem depende de qual característica foi modificada no estímulo desviante, bem como da complexidade do som [59].

Amúsicos congênitos não apresentam alterações no MMN [53], o que remete à integridade funcional das áreas corticais aonde esse PE é gerado. Essa característica corrobora com os achados de neuroimagem que sustentam a hipótese de transtorno de conectividade para a amusia, assim como é proposto para o ‘perfil cognitivo’ da NF1 [14, 15]. Considerando essa semelhança entre proposições teóricas, associada à constatação de Transtorno do Processamento Auditivo (TPA) nas pessoas com NF1, suspeitamos que a amusia também seja um achado frequente nesses indivíduos. Essa hipótese é corroborada pela existência de correlação entre a TPA e o prejuízo na percepção musical (evidenciada em pessoas sem NF1); pela queixa de inabilidades musicais por parte dos nossos pacientes acompanhados no CRNF-HC/UFMG; e pela opinião clínica de experientes profissionais que lidam com as Neurofibromatoses.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e transversal do tipo caso-controle. Seu projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) - CAAE 44062315.7.0000.5149. Todos os participantes foram informados quanto aos objetivos, riscos e procedimentos do estudo, sendo apresentado a eles o termo de consentimento livre e esclarecido [Anexos], que foi assinado após a sua leitura e o esclarecimento de possíveis dúvidas.

A amostra constituiu-se de 40 indivíduos, com idade entre 16 e 35 anos, divididos em dois grupos, *casos* e *controles*. O grupo *casos*, ou NF1, foi formado por 18 pessoas com a doença (com pelo menos três critérios diagnósticos estabelecidos pela *National Institutes of Health* – NIH), acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. O grupo *controles* foi constituído por 22 indivíduos sem a doença, pareados por sexo, idade e escolaridade com o primeiro grupo.

Foram adotados como critérios de exclusão da amostra a presença de perda auditiva de qualquer tipo ou grau, evidenciada à audiometria; a existência de prejuízo cognitivo que inviabilizasse a compreensão e a execução dos testes e o relato de história pregressa ou atual de doença neurológica ou otorrinolaringológica que pudesse comprometer as vias auditivas. Exclusivamente para os controles, a prática ou estudo musical regular prévio, por período superior a 6 meses, ou a prática atual por qualquer tempo de duração também foram critérios de exclusão.

Todos os sujeitos responderam a um questionário de antecedentes musicais [Anexos], baseado em um questionário utilizado por musicoterapeutas, que contém perguntas a respeito do tipo de formação e da experiência prévia com a música.

Por meio de otoscopia foi realizada a avaliação da integridade do canal auditivo externo e da membrana timpânica em ambas as orelhas. Em seguida os sujeitos foram submetidos à avaliação audiológica básica (Audiometria Tonal Limiar e Logoaudiometria), a fim de se descartar a presença de perda auditiva.

A avaliação da percepção musical foi feita através versão reduzida da Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA), proposta por Nunes-Silva, 2010 [64] sendo a versão original [44] validada e normatizada para o contexto brasileiro pelos mesmos autores. Ambas versões destinam-se à avaliação de seis componentes do processamento musical: escala, contorno,

intervalo, ritmo, métrica e memória. Para tal são utilizadas frases musicais inéditas, compostas de acordo com o sistema tonal ocidental, e executadas em computador com o timbre de piano. A versão reduzida do teste [Anexos] tem aproximadamente a metade do número de itens da versão completa em cada tarefa, 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. Cada tarefa possui quinze diferentes itens, de alocação aleatória pré-definida. Um item é estratégico, e avalia a atenção seletiva do sujeito. Do restante, metade possui pares de melodias idênticas entre si; outra metade possui pares de melodias diferentes em relação à altura de uma única nota da segunda melodia, conforme o objetivo de avaliação no teste. Em cada item o participante deve julgar se as melodias são 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, porém a alteração presente na segunda melodia dos pares diferentes ocorre na duração (valor) de duas notas adjacentes.

A tarefa que avalia o processamento da métrica tem organização diferente das demais. Possui 14 itens, constituídos por melodias acompanhadas de harmonia, dentre as quais uma metade está em métrica binária e outra metade em métrica ternária, dispostas de modo aleatório. Nesse teste pede-se aos participantes para categorizarem as sequências musicais como marcha ou valsa, referentes à métrica binária ou ternária, respectivamente.

iii) *Teste de reconhecimento de frases musicais*: Destina-se à avaliação da memória musical. São 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 seguem o mesmo padrão ocidental de composição das demais, também com timbre de piano. Os participantes são orientados a responder “sim” ou “não”, conforme reconheçam ou não a melodia.

As respostas dos testes foram registradas pelo próprio sujeito em um formulário padronizado [Anexos]. Antes da realização de cada tarefa, foram dadas todas as instruções para a sua execução, e em seguida apresentados os itens de exemplo, que podiam ser repetidos por quantas vezes o sujeito julgasse necessário para a compreensão do teste.

As avaliações foram realizadas em uma sala com tratamento acústico e 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.

Optamos pela utilização da versão reduzida da MBEA, devido ao menor tempo de sua aplicação em relação à bateria completa, que tem duração de aproximadamente uma hora e meia. Acreditamos que a versão reduzida, com duração de aproximadamente cinquenta minutos, implica em menor cansaço durante as testagens, minimizando o prejuízo na atenção dos sujeitos durante a realização das tarefas.

Para a obtenção do MMN foi utilizado o aparelho ICS Chartr EP 200 System, tipo 1073 da GN Otometrics A/S, com 2 canais, conectado via cabo USB a um computador. Dois eletrodos de referência foram posicionados nos lóbulos das orelhas (A1 e A2), o eletrodo ativo na posição Fpz e o terra em Fp2, conforme o sistema internacional 10-20 [74]. Os estímulos sonoros foram apresentados de modo binaural por fones de inserção. Foi mantida uma impedância inferior a 5kohms durante o exame para todos os eletrodos, bem como a diferença entre as impedâncias inferior a 3kohms.

Os sujeitos foram posicionados em cadeira confortável, em frente a uma tela na qual assistiam um filme sem som e com legenda durante o exame, como atividade de distração visual. O MMN foi obtido mediante a apresentação de blocos de estímulos acústicos idênticos (padrões) que foram substituídos ocasionalmente, em intervalos aleatórios, por estímulos acusticamente diferentes (desviantes) em relação à frequência, ambos na intensidade de 75db.

Embora existam divergências na literatura [67], Hyde e Peretz, 2004 [68] constataram que amúsicos congênitos eram incapazes de identificar variações melódicas equivalentes a um semitom, enquanto os controles identificavam variações de até um quarto de semitom. Considerando essas informações, para a captação do MMN foi utilizado o menor valor possível pelo aparelho utilizado para a diferença entre a frequência dos estímulos padrões e desviantes, 900 e 1000 Hz respectivamente. Considerando o sistema tonal ocidental, as notas que mais se aproximam desses valores de frequência são o Lá 5 do piano (880 Hz) e o Si 5 do piano (987,76Hz), que diferem em dois semitons [69]. 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 amúscos congênitos percebem [68, 70, 71].

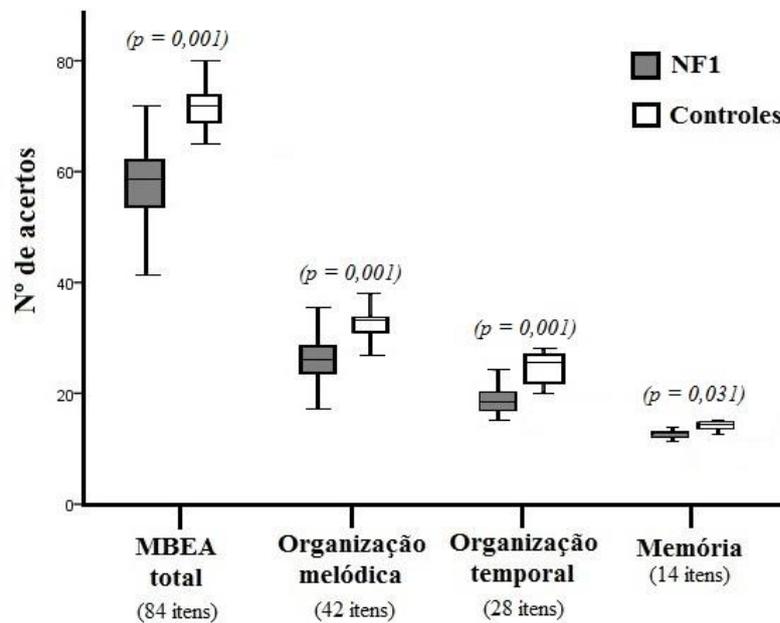
O MMN foi analisado em relação à sua ocorrência e a sua latência, que foi aferida em milissegundos (ms) e determinada pela diferença de tempo existente entre a emissão do estímulo sonoro e o ponto mais negativo da deflexão do MMN. Para a amplitude, aferida em milivolts (mV), não há um padrão de aferição bem estabelecido na literatura, uma vez que nem sempre é possível a definição precisa do traçado de base como parâmetro de comparação para o pico negativo [72]. Alguns autores assumem como medida da amplitude o cálculo da diferença de voltagem entre o pico do MMN e o ponto de início ou do final da deflexão [54, 72], embora esse ponto nem sempre seja de fácil detecção. Diante das divergências encontradas na literatura, bem como da dificuldade encontrada para a definição da linha de base ou da imprecisão ponto do início da deflexão em boa parte dos sujeitos no presente estudo, optamos por não utilizar a amplitude do MMN como parâmetro de avaliação.

Foi realizada análise descritiva dos dados coletados, para caracterização da amostra quanto às variáveis idade, sexo, nível educacional, tempo de estudo musical, escores da MBEA, ocorrência e latência do MMN. A forma da distribuição dos dados foi avaliada através do Teste T de normalidade, sendo realizado o cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão) para as variáveis quantitativas.

As análises de correlação entre os grupos compreenderam os escores da MBEA, a ocorrência e latência do MMN e algumas variáveis independentes, tais como idade, sexo, tempo de estudo musical e nível de escolaridade. A verificação da direção e magnitude destas relações foi definida por meio de testes apropriados para cada análise. Para isso foram considerados o comportamento dos dados mediante à observação da análise descritiva; a classificação das variáveis (categórica ou numérica); o padrão de distribuição das variáveis numéricas (simétrico ou assimétrico) e o número de categorias das variáveis categóricas. O valor de significância estatística assumido para as análises de correlação foi  $p < 0,05$ . Os testes utilizados serão apresentados junto aos resultados das análises correspondentes na próxima sessão.

## RESULTADOS

O grupo constituído por pessoas com NF1 apresentou média de escore na MBEA significativamente inferior ao grupo controle, fenômeno também observado em todos os subgrupos de tarefas do teste (Figura 1, Tabela 1). Para avaliar a similaridade entre os grupos e descartar possíveis interferências de outras variáveis nos resultados da MBEA, a amostra foi analisada em relação ao pareamento dos sujeitos quanto ao sexo, idade e nível de escolaridade (Tabela 2). Houve predominância do sexo feminino tanto entre os casos como entre os controles. A maioria dos sujeitos cursava ou completou o ensino superior, e nenhum indivíduo tinha escolaridade inferior ao ensino médio incompleto. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação qualquer uma dessas variáveis independentes, tampouco correlação entre as mesmas e o escore da MBEA. Todavia, entre os indivíduos com NF1 foi constatada tendência a menores valores na MBEA quanto maior era o tempo de prática musical prévia ou atual. Essa relação não foi evidenciada entre os controles (Tabela 3).



**Figura 1.** Boxplot - escore na MBEA e em suas subdivisões.

Não foram considerados os itens estratégicos na contagem geral dos acertos e nem no valor total dos itens entre parênteses. Coeficientes de correlação: \*Teste T de Student; \*\* Teste Mann-Withney

**Tabela 1** - Escore na MBEA e em suas subdivisões

GRUPOS	MBEA total		MELÓDICA		TEMPORAL		MEMÓRIA	
	84 itens		42 itens		28 itens		14 itens	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
GNF1 (n=18)	57,39 68,30%	7,92	26,94 62,80%	4,94	18,44 65,80%	2,5	12,11 86,50%	1,97
Controles (n=22)	71,59 85,20%	4,87	33,64 80,00%	3,75	24,77 88,50%	2,59	13,23 94,50%	0,87

GNF1: Grupo casos (NF1). \* Teste T student; \*\* Teste Mann - Whitney

**Tabela 2** - Características gerais da amostra

Grupos	Sexo		p <sup>a</sup>	Idade		p <sup>b</sup>	Nível de escolaridade		p <sup>a</sup>
	Masc	Fem		Média	DP*		Médio	Superior	
GNF1 (n=18)	6 33,3%	12 66,7%	0,842	24,17	5,94	0,902	6 33,3%	12 66,7%	0,498
Controles (n=22)	8 36,4%	14 63,6%		24,36	4,1		5 13,6%	17 86,4%	
Total (n=40)	14 35,0%	26 65,0%		24,27	4,95		9 22,5%	31 77,5%	

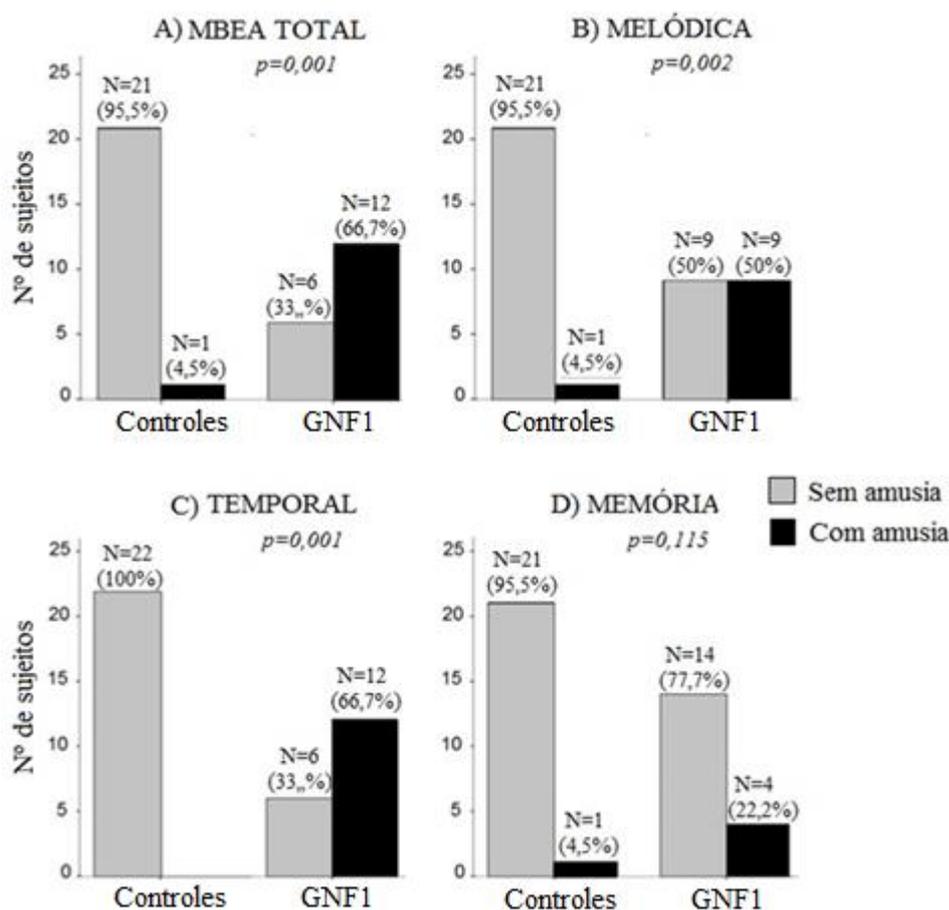
GNF1: Grupo casos (NF1). Coeficientes de correlação: a) Teste exato de Fisher b) Teste T Student

**Tabela 3.** Escore MBEA e variáveis independentes

Variáveis		Escore total MBEA							
		Controles				GNF1			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Sexo	Fem	14	71,71	4,71	0,88 <sup>b</sup>	12	56,92	9,51	0,732 <sup>b</sup>
	Masc	8	71,38	5,45		6	58,33	3,56	
Escolaridade	Médio	5	71,6	3,36	1,0 <sup>b</sup>	6	59	6,42	0,558 <sup>b</sup>
	Superior	17	71,59	5,32		12	56,58	8,72	
Prática musical <sup>a</sup>	Sim	9	72,56	6,82	0,45 <sup>b</sup>	10	53,6	7,21	0,018 <sup>b</sup>
	Não	13	70,92	3,04		8	62,13	6,27	
Idade <sup>c</sup>		.	.	.	0,09 <sup>d</sup>	.	.	.	0,582 <sup>d</sup>

GNF1: *Grupo casos (NF1)*. a- *Tempo de prática musical prévia*: No máximo de 6 meses entre os controles, sem prática atual. Entre os casos o tempo de prática musical prévia ou atual não foi restrito. b- *Teste T Student*. c- *Idade em anos*. Não foi possível obter valores de média e desvio-padrão essa variável, uma vez que esta não foi organizada em categorias. d- *Teste de correlação de Pearson*.

Considerou-se como referência para a definição de amusia o valor inferior a dois desvios-padrão em relação à média do escore dos controles, tanto para o total de acertos na MBEA quanto para seus subgrupos. À partir dessa definição, constatou-se a prevalência de amusia em 67% dos casos e 4,5% entre dos controles, com razão de chances de ocorrência 42 vezes maior para os sujeitos com NF1 ( $p=0,001$  IC:4,5-391,6). A mesma tendência foi constatada à análise dos subgrupos “organização melódica” ( $p=0,002$  OR=21 IC=2,30-191,17) e “organização temporal” ( $p=0,001$ ; OR e IC não aferidos - uma das caselas da tabela de contingência com valor zero, devido à ausência de controles com comprometimento temporal). Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à tarefa “memória” ( $p=0,115$  OR=6 IC= 0,60-59,44), quando utilizado o parâmetro de definição de amusia para esse subteste baseado no ponto de corte inferior a 2 DP da média dos controles (Figura 2).



**Figura 2.** Prevalência da amusia e seus subtipos entre controles e pessoas com NF1.

Os valores *p* referem-se aos testes *T student* para os gráficos A, B e C; e Teste *Mann – Withney* para o gráfico D. Resultam da análise de correlação para a presença de amusia (pelo escore total da MBEA e pelos subgrupos de organização melódica, temporal e memória) entre os casos (GNF1) e controles.

A classificação dos sujeitos como amúsicos teve correlação estatisticamente significante com déficit de processamento temporal e melódico, isolados ou presentes simultaneamente [Tabela 4]. O único sujeito classificado como amúsico dentre os controles apresentou comprometimento somente do subgrupo de tarefas de organização melódica. Entre os sujeitos com NF1 que não foram classificados como amúsicos, três apresentaram déficit do processamento temporal isoladamente, e nenhum do componente melódico.

**Tabela 4.** Distribuição dos amúsicos (n=13) quanto aos grupos e subtipos de amusia

Organização	N			p valor <sup>a</sup>	OR	IC
	GNF1	Controles	Total			
Melódica	8 (62%)	1 (7%)	9 (69%)	0,001	58,5	5,75 - 594,5
Temporal	9 (69%)	0	9 (69%)	0,001	18	3,35 - 96,73
Temporal + melódica	6 (46%)	0	6 (46%)	0,001	1,85	1,12 - 3,07

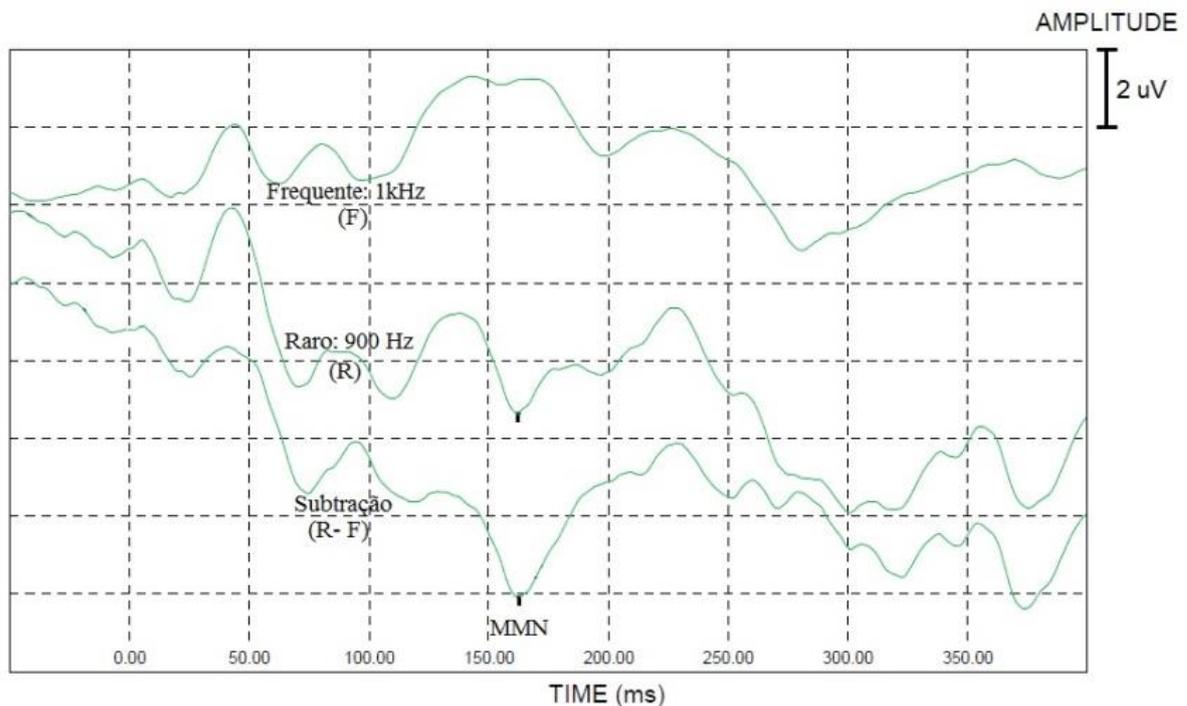
Análise de correlação realizada à partir da classificação como amúsico em cada subgrupo de tarefas (organização melódica e temporal), utilizando como ponto de corte o valor inferior a 2 desvios-padrão da média dos controles.

a- *Teste exato de Fisher*. GNF1: Grupo NF1 OR = Odds Ratio IC= Intervalo de concordância

O registro do potencial MMN foi identificado na maioria dos sujeitos que se submeteram à avaliação eletrofisiológica da audição. Seis indivíduos da amostra não retornaram para a sua realização, sendo três controles e três pacientes.

Os parâmetros avaliados no registro do MMN foram a sua ocorrência e o valor da latência, que se apresentaram estatisticamente semelhantes em ambos canais. Sendo assim, optou-se pelo canal correspondente à posição auricular direita (Fpz-A2), uma vez que no canal correspondente à posição auricular esquerda (Fpz-A1) o registro não foi obtido em dois controles. Além disso, há dominância hemisférica direita relacionada ao processamento dos estímulos tonais.

Devido à dificuldade de definição da linha de base dos PEAs, não foi possível aferir com precisão a amplitude do MMN na maioria dos sujeitos, optando-se por não utilizar esse parâmetro na análise (Figura 3).



**Figura 3.** Traçado dos PEALLs.

Registro obtido em exame de um dos sujeitos com NF1. Nota-se o pico negativo adicional após N1, entre 150 e 200 ms, no traçado correspondente ao estímulo desviante ou raro (R), e a sua ausência no traçado correspondente ao estímulo padrão ou frequente (F). No traçado resultante da subtração do estímulo raro menos o frequente a onda correspondente ao MMN torna-se ainda mais evidente.

Entre os sujeitos com NF1 constatou-se tendência a maiores valores da latência quanto menores eram os escores da MBEA (Figura 5). Nesse grupo, a média das latências foi maior na presença de amusia (Tabela 5, Figuras 4), com nível de significância  $p = 0,056$ , ligeiramente superior à ao valor de referência utilizado ( $P < 0,05$ ). Não foi observada diferença estatística entre casos e controles para a ocorrência e latência do MMN. Também não houve essa diferença entre indivíduos classificados como amúsicos ou “não amúsicos” da amostra, bem como em todas em todas as subcategorias da MBEA, quando analisadas isoladamente e sob a mesma classificação (amúsico e não amúsico) (Tabela 6).

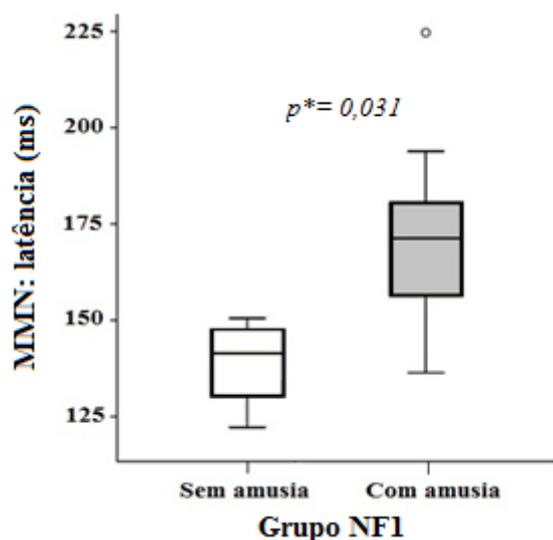
**Tabela 5.** MMN: Ocorrência e latência nos grupos

	Amúsicos				Não amúsicos			
	N	Ocorrência	Latência		N	Ocorrência	Latência	
			Média	DP			Média	DP
GNF1	10	9 (90%)	171,76	8,81	5	4 (80%)	139,16	6,11
Controles	1	1 (100%)	160*	*	18	16 (89%)	166,22	5,67

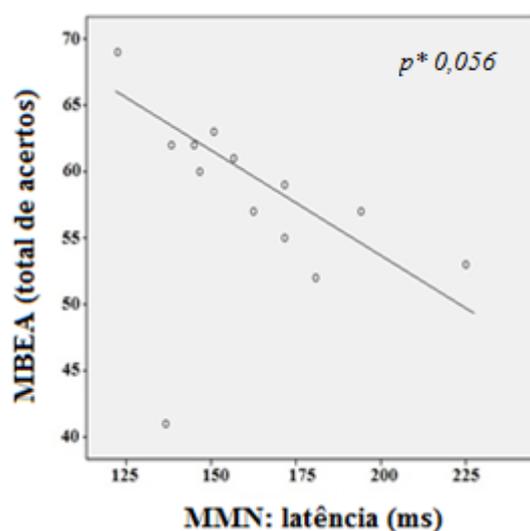
GNF1: *grupo casos (NF1)*.

Para a análise do MMN ocorreram três “missings” entre os casos: dois classificados como amúsicos e um como “não-amusico”. No grupo controle também ocorreram três “missings”, todos classificados como “não amúsicos”.

\*Cálculo da média e desvio-padrão do MMN não foi possível entre controles amúsicos, uma vez que o dado corresponde a um único indivíduo.



**Figura 4.** Box plot - Latência do MMN em pessoas com NF1, com e sem amusia. \* *Teste de Mann-Whitney*



**Figura 5.** Scatter plot: MBEA e latência do MMN na NF1. \**Teste de correlação de Spearman.*

**Tabela 6.** MMN: ocorrência e latência Vs demais variáveis.

	N	Ocorrência	P <sup>a</sup>	Latência <sup>b</sup>		
				Média	DP	P <sup>c</sup>
<b>Canais</b>						
<i>Fpz-A1</i>	34	28 (82,3%)	0,000	166,79	27,69	0,000
<i>Fpz-A2</i>	34	30 (88,2 %)		166,03	25,92	
<b>Grupos</b>						
<i>Casos</i>	15	13 (86,6%)	0,603	161,73	27,36	0,437
<i>Controles</i>	19	17 (89,5%)		169,31	25,1	
<b>Sexo</b>						
<i>Masc</i>	13	11 (85,6%)	0,627	160,91	9,51	0,42
<i>Fem</i>	21	19 (90,4%)		168,99	31,73	
<b>Escolaridade</b>						
<i>Médio</i>	10	9 (90,0%)	0,666	165,83	30,23	0,979
<i>Superior</i>	24	21 (87,5%)		166,11	24,67	
<b>Prática musical</b>						
<i>Sim</i>	15	14	0,613	161,87	30,44	0,345
<i>Não</i>	19	16		170,89	21,32	
<b>Idade</b>	34	30	.	.	.	0,105
<b>MBEA total</b>						
<i>Amúsico</i>	11	10	0,611	170,58	25,2	0,506
<i>Não amúsico</i>	23	20		163,75	26,61	
<b>MBEA melódica</b>						
<i>Amúsico</i>	9	8	0,719	173,12	28	0,375
<i>Não amúsico</i>	25	22		163,45	25,31	
<b>MBEA temporal</b>						
<i>Amúsico</i>	10	9	0,666	167,4	29,04	0,853
<i>Não amúsico</i>	24	21		165,44	25,21	
<b>MBEA memória</b>						
<i>Amúsico</i>	3	3	0,678	171,39	23,98	0,713
<i>Não amúsico</i>	31	27		165,43	40,09	

*a* - Teste exato de Fisher.

*b* - Considerada a latência do Fpz-A2, exceto para a variável "Canais".

*c* - Teste T Student para todas as variáveis, exceto para "Canais", na qual foi realizada Correlação de Pearson.

## DISCUSSÃO

Esse é o primeiro trabalho de investigação da amusia na Neurofibromatose tipo 1, além da avaliação dos seus correlatos eletrofisiológicos através da análise do *Mismatch Negativity*. Constatamos a chance 42 vezes maior de ocorrência de amusia na NF1 do que nas pessoas sem a doença, com uma prevalência de 67% entre os casos e 4,5 % entre os controles. O último valor aproxima-se ao que é assumido na maioria dos estudos como prevalência da amusia congênita na população geral [45, 46, 67].

No grupo NF1 foi evidenciado pior desempenho em todos os subgrupos de tarefas da MBEA, principalmente naqueles relacionados ao processamento melódico e temporal. O prejuízo da memória musical foi o de menor significância estatística, porém o número de itens desse teste é bem menor em relação aos agrupamentos das outras tarefas, o que pode estar relacionado a menor poder estatístico da sua análise.

O comprometimento da organização temporal mostrou-se predominante na NF1, independente da classificação do sujeito como amúsico ou não. Esse achado corrobora com a constatação recente por Batista et. al [4] de importante prejuízo do processamento auditivo temporal na doença. Crianças e adolescentes com o mesmo prejuízo, mas sem NF1, também apresentam pior desempenho em habilidades perceptuais musicais, principalmente relacionado à métrica, um dos elementos do processamento temporal [75]. Essas evidências nos sugerem uma provável relação entre a transtorno do processamento auditivo temporal e a amusia na neurofibromatose tipo1.

Consideramos que a constatação dos déficits na percepção musical nas pessoas com NF1 não foi determinada por prejuízo na atenção desses sujeitos. A fim de se evitar esse efeito, optamos pelo uso da versão reduzida da MBEA, proposta por Nunes-Silva and Haase [64], com duração aproximadamente quarenta minutos inferior ao tempo de aplicação da MBEA completa [44]. Acredita-se que isso implicou em menor fadiga durante a testagem, reduzindo o comprometimento da atenção seletiva e memória procedural [76, 77]. Nenhum indivíduo teve qualquer tarefa da MBEA invalidada pelo erro do item estratégico, que avalia a atenção seletiva na realização do teste. Além disso, o ajuste da intensidade sonora em um nível confortável, associado ao uso de fones de ouvido com abafadores, tratamento acústico e controle da temperatura do ambiente de testagem reduziram as chances de desvio da atenção para outros estímulos.

Nossos resultados com o uso da versão reduzida da MBEA sugerem sua equivalência com a MBEA completa. O valor da média obtida entre os controles foi de 85,2%, com ponto de corte para definição de amusia de 72,6%. Ambos valores são semelhantes aos encontrados na maioria dos estudos de investigação da amusia congênita, tanto para a versão completa [44, 67, 78, 79] como para outra versão reduzida, proposta por Wise, 2009 [80]. Somado a isso, a prevalência da amusia congênita entre os controles no presente estudo assemelha-se à encontrada na população geral [45, 46], o que corrobora com hipótese de equivalência entre as versões.

Fatores como sexo, idade ou nível educacional não tiveram relação com os resultados da MBEA. Curiosamente, dentre os pacientes com NF1, observamos uma tendência a menores valores do escore total do teste para aqueles com história de algum treinamento musical, ao contrário do que já foi constatado em pessoas sem a doença [81]. Sabe-se que a prática musical potencializa as habilidades musicais perceptivas [82-84], diferente do que encontramos nesses sujeitos. No entanto, essa constatação deve ser considerada com cautela. A análise dessa correlação carece de um número maior de casos, para estratificação adequada quanto a diversos fatores, tais como: tipo de prática ou estudo (formal ou informal); tempo de dedicação diária; nível de engajamento e motivação para os estudos; antecedentes musicais familiares e sócio-culturais; fatores sócio-econômicos, como facilidade de acesso ao ensino musical; aspectos psicológicos, como a timidez; dificuldades de aprendizagem e dificuldades executivas. Estudos prospectivos com intervenção baseada em treinamento musical nessa população podem resolver essa questão.

Dentre os controles não se constatou nenhuma relação entre o treinamento ou prática musical e os resultados na MBEA. Vale ressaltar que o tempo de prática musical prévia superior a seis meses ou a prática atual de qualquer duração foram critérios de exclusão para esse grupo, a fim de se evitar o viés da experiência nos resultados do teste. No entanto, o mesmo critério não foi aplicado ao grupo com NF1, uma vez que ao longo das avaliações foi observado um pior desempenho desses indivíduos na MBEA, independente do tempo de treinamento musical, prévio ou atual.

A ocorrência e a latência do MMN foram semelhantes entre casos e controles, assim como entre os sujeitos com ou sem amusia. Considerando-se o paradigma espectral utilizado na obtenção do registro do MMN, foi investigada a associação das latências desse PEA com os escores das tarefas de organização melódica da MBEA. Também não

foi constatada relação estatisticamente significativa nessa análise, assim como para todas as outras sub tarefas, de organização temporal e memória.

À análise separada por grupos, observamos nos sujeitos com NF1 uma tendência a apresentarem maiores valores da latência do MMN quanto menores eram os escores obtidos na MBEA. Esse fenômeno não foi observado entre os controles. Não foram encontrados resultados semelhantes a esse achado em estudos sobre avaliação do MMN na amusia congênita [53, 85], tampouco qualquer estudo referente à análise desse potencial evocado auditivo na Neurofibromatose tipo 1.

Diante dessa constatação e do importante prejuízo no processamento musical temporal observado nos indivíduos com NF1, acredita-se que a amusia presente nessa doença possa ter substrato genético, neuroanatômico e neurofisiológico diferentes da amusia congênita. Há de se considerar sua possível correlação com a Transtorno do Processamento Auditivo, e conseqüentemente com outras características cognitivas presentes na NF1, tais como a dificuldade de aprendizagem e desordens de linguagem, ambas ausentes na amusia congênita de modo geral.

Consideramos pertinente uma melhor elucidação do comportamento do MMN na NF1, especialmente em relação à análise da amplitude desse potencial evocado, não realizada no presente estudo. Além disso, torna-se coerente com os nossos achados a sua investigação com o uso do paradigma de diferenciação temporal entre os estímulos.

## **CONCLUSÃO**

A amusia é um achado frequente na NF1, resultante do comprometimento de todos os domínios da percepção musical, avaliados através da MBEA. Distingue-se da amusia congênita, tanto pelo importante comprometimento do processamento temporal, quanto pela alteração pré-atencional da percepção auditiva, evidenciada pelo maior valor das latências do Mismatch Negativity. Não foi observada relação consistente entre a ocorrência da amusia e o treinamento musical prévio na população estudada..

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados descritos nesse trabalho, além da inédita constatação da amusia na Neurofibromatose tipo 1, levantam novas questões a serem respondidas. A predominância do prejuízo no processamento musical temporal constatado na doença difere em relação ao que é descrito para a amusia congênita, na qual predomina o comprometimento do processamento melódico. Diante disso, o substrato neuroanatômico relacionado à amusia na NF1 também seria diferente do que é descrito para a amusia congênita? Haveria, portanto, alguma relação entre os achados de ressonância magnética, especialmente as hiperintensidades em substância branca, com a amusia na NF1?

Também foi observada uma relação inesperada entre a experiência e a percepção musical nas pessoas com NF1, para as quais o aprendizado musical prévio correlacionou-se com pior desempenho na MBEA. Embora o tamanho da amostra referente a esse grupo tenha sido pequeno, além de inúmeros fatores de confusão não terem sido controlados, a seguinte questão é levantada: O treinamento musical, bem como a musicoterapia, resultariam em melhor habilidade musical nesses indivíduos? Caso ocorra, esse efeito também poderia ser evidenciado na avaliação do processamento auditivo e na avaliação eletrofisiológica da audição, especialmente no Mismatch Negativity?

Sabe-se que o treinamento musical e a musicoterapia potencializam outras habilidades cognitivas, especialmente relacionadas à linguagem. Portanto, poderíamos obter esse mesmo efeito nas pessoas com NF1, utilizando esse recurso terapêutico para a dificuldade de aprendizagem e o transtorno de linguagem, comuns na doença?

Os possíveis efeitos decorrentes da exposição ou da prática musical na NF1, seja na forma de treinamento ou terapia, ainda não foram descritos na literatura. Considera-se possível a investigação desse fenômeno mediante um ensaio clínico, no qual a escolha do método de intervenção deverá levar em conta algumas características cognitivas e psicológicas comuns na doença, como a dificuldade de aprendizagem, o prejuízo na atenção e da coordenação motora, a timidez e a própria amusia. Ou seja, o treinamento musical ou a musicoterapia a ser aplicada deverá adequar-se a esse perfil neuropsicológico. Diante desse contexto, seria a dança um bom método para esse objetivo, por tratar-se de uma atividade dinâmica, de predomínio rítmico, com menor envolvimento de habilidades motoras finas, bem como menor complexidade teórica? Futuramente saberemos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacks, O., *Alucinações musicais: Relatos sobre a música e cérebro. Tradução: Laura Teixeira Mota*. Segunda edição ed. 2011.
2. Rodrigues, L.O.C. Terapia musical para a NF1? Uma história interessante (Parte 1). Dr. LOR semanalmente [Blog]. Recuperado de <http://lormedico.blogspot.com.br/search?q=terapia+musical>. Acessado em 19/01/2017.
3. Batista, P. B., Silva, C. M., Valentim, H. O., Rodrigues, L. O. C., & Rezende, N. A. (2010). *Avaliação do processamento auditivo na Neurofibromatose tipo 1*. *Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 15, 604–608.
4. Batista, P.B., et al., *Auditory temporal processing deficits and language disorders in patients with neurofibromatosis type 1*. *J Commun Disord*, 2014. **48**: p. 18-26.
5. Lammert, M., et al., *Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment*. *Arch Dermatol*, 2005. **141**(1): p. 71-4.
6. Friedman, J.M., *Epidemiology of neurofibromatosis type 1*. *Am J Med Genet*, 1999. **89**(1): p. 1-6.
7. Rodrigues, L.O., et al., *Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014. **72**(3): p. 241-50.
8. Upadhyaya, M. and D.N. Cooper, *Neurofibromatosis Type 1 - Molecular and Cellular Biology*, S.H.N.Y.D. London, Editor. 2012.
9. Diggs-Andrews, K.A. and D.H. Gutmann, *Modeling cognitive dysfunction in neurofibromatosis-1*. *Trends Neurosci*, 2013. **36**(4): p. 237-47.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis*. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis*, 1988. **1**(3): p. 172-8.
11. Moore, B.D., 3rd, et al., *Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status*. *Neurology*, 2000. **54**(4): p. 914-20.
12. Pride, N., et al., *Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1*. *J Child Neurol*, 2010. **25**(7): p. 834-41.
13. Piscitelli, O., et al., *Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: the relationship to cognitive functioning*. *Dev Med Child Neurol*, 2012. **54**(1): p. 49-51.
14. Hyman, S.L., et al., *T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(10): p. 1088-91.
15. Payne, J.M., et al., *Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(3): p. 304-9.
16. Karlsgodt, K.H., et al., *Alterations in white matter microstructure in neurofibromatosis-1*. *PLoS One*, 2012. **7**(10): p. e47854.
17. Billingsley, R.L., et al., *Functional magnetic resonance imaging of phonologic processing in neurofibromatosis 1*. *J Child Neurol*, 2003. **18**(11): p. 731-40.
18. Faria, L.P.G., et al., *Prevalência de um fenótipo inédito na Neurofibromatose do Tipo 1 – Dados preliminares*. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2012. **22**((4)): p. 363-368.
19. Thomas, R.M., R. Kaipa, and A.C. Ganesh, *Auditory interference control in children with learning disability: An exploratory study*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015. **79**(12): p. 2079-85.
20. Alvarez, W., et al., *Association between temporal resolution and Specific Language Impairment: The role of nonsensory processing*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015. **79**(10): p. 1702-7.

21. Wright, B.A., et al., *Deficits in auditory temporal and spectral resolution in language-impaired children*. *Nature*, 1997. **387**(6629): p. 176-8.
22. Iliadou, V., et al., *Auditory Processing Disorders in children suspected of Learning Disabilities--a need for screening?* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009. **73**(7): p. 1029-34.
23. Carrer, L.R., *Music and Sound in Time Processing of Children with ADHD*. *Front Psychiatry*, 2015. **6**: p. 127.
24. Stevenson, R.A., et al., *Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders*. *J Neurosci*, 2014. **34**(3): p. 691-7.
25. Geretsegger, M., et al., *Music therapy for people with autism spectrum disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): p. CD004381.
26. Pavlicevic, M., et al., *Making music, making friends: Long-term music therapy with young adults with severe learning disabilities*. *J Intellect Disabil*, 2014. **18**(1): p. 5-19.
27. Gross, W., U. Linden, and T. Ostermann, *Effects of music therapy in the treatment of children with delayed speech development - results of a pilot study*. *BMC Complement Altern Med*, 2010. **10**: p. 39.
28. Forgeard, M., et al., *Practicing a musical instrument in childhood is associated with enhanced verbal ability and nonverbal reasoning*. *PLoS One*, 2008. **3**(10): p. e3566.
29. Patel, A.D. and E. Morgan, *Exploring Cognitive Relations Between Prediction in Language and Music*. *Cogn Sci*, 2016.
30. Mandikal Vasuki, P.R., et al., *Musicians' edge: A comparison of auditory processing, cognitive abilities and statistical learning*. *Hear Res*, 2016.
31. Eugênio, M.L., J. Escalda, and S.M.A. Lemos, *Desenvolvimento cognitivo, auditivo e linguístico em crianças expostas à música: produção de conhecimento nacional e internacional*. *CEFAC*, 2012. **14**(5): p. 992-1003.
32. Kraus, N. and J. Slater, *Music and language: relations and disconnections*. *Handb Clin Neurol*, 2015. **129**: p. 207-22.
33. Lai, G., et al., *Neural systems for speech and song in autism*. *Brain*, 2012. **135**(Pt 3): p. 961-75.
34. Turk, I., *Mousterian bone flute*. *Znanstvenoraziskovalni Center Sazu*, 1997.
35. Levitin, D.J., *This is your brain on music: The science of a human obsession* First electronic edition ed. 2006: Published by Penguin Group (USA) Inc. .
36. Darwin, C., *The Descent of Man and Selection in Relation to sex*. *Nova York: Penguin Classics*, 1871 /2004.
37. Miller, G.F., *Sexual selection for cultural displays*, in *In the Evolution of culture*, C.K.e.C.P. R. Dunbar, Editor. 1999, Edimburgo University Press.
38. Peretz, I. and R.J. Zatorre, *The cognitive neuroscience of music*. I ed. 2003, New York, United States.
39. Levitin, D.J. and A.K. Tirovolas, *Current advances in the cognitive neuroscience of music*. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1156**: p. 211-31.
40. Koelsch, S., *Brain correlates of music-evoked emotions*. *Nat Rev Neurosci*, 2014. **15**(3): p. 170-80.
41. Ayotte, J., I. Peretz, and K. Hyde, *Congenital amusia: a group study of adults afflicted with a music-specific disorder*. *Brain*, 2002. **125**(Pt 2): p. 238-51.
42. Williamson, V.J. and L. Stewart, *Congenital amusia*. *Handb Clin Neurol*, 2013. **111**: p. 237-9.
43. Sarkamo, T., et al., *Amusia and cognitive deficits after stroke: is there a relationship?* *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1169**: p. 441-5.
44. Peretz, I., A.S. Champod, and K. Hyde, *Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia*. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. **999**: p. 58-75.
45. Kalmus, H. and D.B. Fry, *On tune deafness (dysmelodia): frequency, development, genetics and musical background*. *Ann Hum Genet*, 1980. **43**(4): p. 369-82.

46. Peretz, I. and D. Vuvan, *Prevalence of Congenital Amusia*. bioRxiv, 2016.
47. Peretz, I., S. Cummings, and M.P. Dube, *The genetics of congenital amusia (tone deafness): a family-aggregation study*. *Am J Hum Genet*, 2007. **81**(3): p. 582-8.
48. Liu, F., et al., *A music perception disorder (congenital amusia) influences speech comprehension*. *Neuropsychologia*, 2015. **66**: p. 111-8.
49. Peretz, I., *Neurobiology of Congenital Amusia*. *Trends Cogn Sci*, 2016. **20**(11): p. 857-867.
50. Hyde, K.L., R.J. Zatorre, and I. Peretz, *Functional MRI evidence of an abnormal neural network for pitch processing in congenital amusia*. *Cereb Cortex*, 2011. **21**(2): p. 292-9.
51. Loui, P., D. Alsop, and G. Schlaug, *Tone deafness: a new disconnection syndrome?* *J Neurosci*, 2009. **29**(33): p. 10215-20.
52. Loui, P., A. Hohmann, and G. Schlaug, *Inducing Disorders in Pitch Perception and Production: a Reverse-Engineering Approach*. *Proc Meet Acoust*, 2010. **9**(1): p. 50002.
53. Moreau, P., P. Jolicoeur, and I. Peretz, *Pitch discrimination without awareness in congenital amusia: evidence from event-related potentials*. *Brain Cogn*, 2013. **81**(3): p. 337-44.
54. Bevilacqua, M.C.e.a., *Tratado de audiologia*. 1ªedição ed. 2012, São Paulo: Santos Editora. 880p.
55. Paulraj, M.P., et al., *Auditory evoked potential response and hearing loss: a review*. *Open Biomed Eng J*, 2015. **9**: p. 17-24.
56. Garrido, M.I., et al., *The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms*. *Clin Neurophysiol*, 2009. **120**(3): p. 453-63.
57. Naatanen, R., et al., *Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction*. *Brain Topogr*, 2014. **27**(4): p. 451-66.
58. Bartha-Doering, L., et al., *A systematic review of the mismatch negativity as an index for auditory sensory memory: From basic research to clinical and developmental perspectives*. *Psychophysiology*, 2015. **52**(9): p. 1115-30.
59. Opitz, B., et al., *Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results*. *Neuroimage*, 2002. **15**(1): p. 167-74.
60. Yerdelen, D., et al., *Electrophysiological findings in neurofibromatosis type 1*. *J Neurol Sci*, 2011. **306**(1-2): p. 42-8.
61. *Guidelines for audiometric symbols*. Committee on Audiologic Evaluation. American Speech-Language-Hearing Association. *ASHA Suppl*, 1990(2): p. 25-30.
62. Hinchcliffe, R., *WHO and its role in the prevention of deafness and hearing impairment*. *J Laryngol Otol*, 1997. **111**(8): p. 699-701.
63. Egan, J.J., *Basic aspects of speech audiometry*. *Ear Nose Throat J*, 1979. **58**(5): p. 190-3.
64. Nunes-Silva, M. and V.G. Haase, *Montreal Battery of Evaluation of Amusia - Validity evidence and norms for adolescents in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil*. *Dement Neuropsychol*, 2012. **6**(14): p. 244-252.
65. Naatanen, R. and K. Alho, *Mismatch negativity--a unique measure of sensory processing in audition*. *Int J Neurosci*, 1995. **80**(1-4): p. 317-37.
66. American Clinical Neurophysiology, S., *Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy*. *J Clin Neurophysiol*, 2008. **25**(3): p. 170-80.
67. Pfeifer, J. and S. Hamann, *Revising the diagnosis of congenital amusia with the Montreal Battery of Evaluation of Amusia*. *Front Hum Neurosci*, 2015. **9**: p. 161.
68. Hyde, K.L. and I. Peretz, *Brains that are out of tune but in time*. *Psychol Sci*, 2004. **15**(5): p. 356-60.
69. Howard, D.M. and J.A.S. Angus, *Chapter 3 - Notes and Harmony*, in *Acoustics and Psychoacoustics (Fourth edition)*. 2010, Focal Press: Boston. p. 121-165.
70. Liu, F., et al., *Intonation processing in congenital amusia: discrimination, identification and imitation*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 6): p. 1682-93.
71. Foxton, J.M., et al., *Characterization of deficits in pitch perception underlying 'tone deafness'*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 4): p. 801-10.

72. Sinkkonen, J. and M. Tervaniemi, *Towards optimal recording and analysis of the mismatch negativity*. *Audiol Neurootol*, 2000. **5**(3-4): p. 235-46.
73. Lynch, T.M. and D.H. Gutmann, *Neurofibromatosis 1*. *Neurol Clin*, 2002. **20**(3): p. 841-65.
74. American Clinical Neurophysiology, S., *Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy*. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, 2008. **48**(4): p. 265-86.
75. Olakunbi, D., et al., *Evaluation of musical skills in children with a diagnosis of an auditory processing disorder*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010. **74**(6): p. 633-6.
76. Unsworth, N. and M.K. Robison, *The influence of lapses of attention on working memory capacity*. *Mem Cognit*, 2016. **44**(2): p. 188-96.
77. Boksem, M.A., T.F. Meijman, and M.M. Lorist, *Effects of mental fatigue on attention: an ERP study*. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2005. **25**(1): p. 107-16.
78. Cuddy, L.L., et al., *Musical difficulties are rare: a study of "tone deafness" among university students*. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. **1060**: p. 311-24.
79. Nan, Y., Y. Sun, and I. Peretz, *Congenital amusia in speakers of a tone language: association with lexical tone agnosia*. *Brain*, 2010. **133**(9): p. 2635-42.
80. Wise, K., *Understanding "tone deafness": A multi-componential analysis of perception, cognition, singing and self-perceptions in adults reporting musical difficulties*. 2009.
81. Ngo, M.K., K.P. Vu, and T.Z. Strybel, *Effects of Music and Tonal Language Experience on Relative Pitch Performance*. *Am J Psychol*, 2016. **129**(2): p. 125-34.
82. Matthews, T.E., et al., *The Impact of Instrument-Specific Musical Training on Rhythm Perception and Production*. *Front Psychol*, 2016. **7**: p. 69.
83. Pantev, C., et al., *Timbre-specific enhancement of auditory cortical representations in musicians*. *Neuroreport*, 2001. **12**(1): p. 169-74.
84. Reybrouck, M. and E. Brattico, *Neuroplasticity beyond Sounds: Neural Adaptations Following Long-Term Musical Aesthetic Experiences*. *Brain Sci*, 2015. **5**(1): p. 69-91.
85. Moreau, P., P. Jolicoeur, and I. Peretz, *Automatic brain responses to pitch changes in congenital amusia*. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1169**: p. 191-4.

**Marília Nunes-Silva & Vitor Geraldi Haase**

**MONTRÉAL BATTERY  
OF EVALUATION OF AMUSIA - MBEA  
VERSÃO BRASILEIRA REDUZIDA**

**Belo Horizonte, 2012**

## **Comentários gerais para o experimentador**

- 1 – A ordem sugerida para a apresentação das tarefas deve ser respeitada.
  - 2 – A duração do teste é de uma hora.
  - 3 – A pessoa pode solicitar pausas durante o teste.
  - 4 – Antes de cada tarefa serão fornecidos exemplos para assegurar que a pessoa tenha entendido claramente as instruções das tarefas. Estes exemplos podem ser repetidos se for necessário. Deve ser fornecido feedback sobre estes exemplos ( sem feedback na fase experimental). Caso a pessoa seja incapaz de decidir sobre uma resposta, ela deve ser encorajada a responder da melhor forma possível. Todas as questões devem ser respondidas.
  - 5 – Observe que todos estes testes contém questões estratégicas que devem ser respondidas corretamente para que as respostas sejam consideradas. Portanto, é essencial permanecer atento durante todo o período dos testes.
- 

## **1- CONDIÇÕES PARA A ORGANIZAÇÃO MELÓDICA**

### **Discriminação de escala**

Você ouvirá um sinal de aviso seguido por duas melodias sucessivas que devem ser comparadas. Você deve decidir se estas duas melodias soam igual ou diferente. Se você julgar que estas duas melodias são idênticas, escreva um X na coluna “IGUAL”. Caso você julgue que elas são diferentes, escreva um X na coluna “DIFERENTE”. Nós começaremos agora com dois exemplos.

### **Contorno diferente**

Siga as instruções acima, mas deve-se notar que a diferença aqui será muito sutil.

### **Contorno igual**

As instruções são as mesmas da condição **1 B**).

## **2- ORGANIZAÇÃO TEMPORAL**

### **Contorno rítmico**

Você ouvirá um sinal de aviso seguido por duas melodias sucessivas que devem ser comparadas. Você deve decidir se estas duas melodias soam igual ou diferente. Se você julgar que estas duas melodias são idênticas, escreva um X na coluna “IGUAL”. Caso você julgue que elas são diferentes, escreva um X na coluna “DIFERENTE”. Nós começaremos agora com dois exemplos.

### **Tarefa métrica**

Você ouvirá uma série de seqüências melódicas, apresentadas uma de cada vez, que correspondem a uma valsa ou a uma marcha. Depois de cada melodia, você deve decidir se é uma valsa ou uma marcha. Para facilitar esta decisão, pode ser útil imaginar se alguém poderia dançar uma valsa ou marcha com aquela melodia.

Um ritmo de marcha é em dois com uma batida forte seguida por uma batida fraca (ex1: bata 1 2, 1 2, ...) ao passo que um ritmo de valsa é em três, no qual uma batida forte é seguida por duas batidas fracas (ex2: bata 1 2 3, 1 2 3, ...). Você ouvirá agora um terceiro exemplo; tente decidir se é uma valsa ou uma marcha (ex3: repita com batidas se necessário). Esta foi uma valsa. Aqui está um quarto exemplo (ex4: repita com batidas se necessário). Esta foi uma marcha (you can repeat the 4 examples to practice, if necessary).

Agora nós vamos iniciar os itens do teste. Por favor, indique sua resposta marcando um X na coluna de valsa ou na coluna de marcha.

## **3- TESTE DE MEMÓRIA INCIDENTAL**

Durante esta sessão de testes, você ouviu várias melodias diversas vezes. Nesta tarefa final você escutará uma série de melodias. Algumas delas já foram apresentadas para você nos testes anteriores, enquanto outras serão completamente novas.

Depois de cada melodia, você deve decidir se ela dá a você a impressão de já tê-la ouvido antes nos testes anteriores ou não.

Por favor, escreva um X na coluna “SIM” quando você sentir que já ouviu esta melodia antes ou escreva um X na coluna “NÃO” caso contrário. Você ouvirá agora dois exemplos.

## **FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO**

### **Bateria Montreal de Avaliação de Amusia**

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

**Nome Completo:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Telefone para contato:** \_\_\_\_\_

**Data de nascimento:** \_\_\_\_\_

**Escolaridade:** \_\_\_\_\_

**Anos de estudo:** \_\_\_\_\_

**Profissão:** \_\_\_\_\_

**Experiência com música:**

**Não** \_\_\_\_\_

**Sim** \_\_\_\_\_

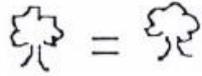
**Tempo de instrução:** \_\_\_\_\_

**Destro ou canhoto:** \_\_\_\_\_

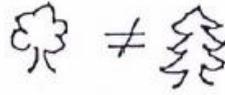
**Língua nativa:** \_\_\_\_\_

**Folha de resposta: Tarefa 1**

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Exemplo 2: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

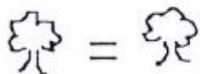
-----

	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	_____	_____
2-	_____	_____
3-	_____	_____
4-	_____	_____
5-	_____	_____
6-	_____	_____
7-	_____	_____
8-	_____	_____

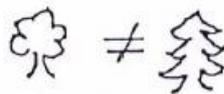
	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
9-	_____	_____
10-	_____	_____
11-	_____	_____
12-	_____	_____
13-	_____	_____
14-	_____	_____
15-	_____	_____

**Folha de resposta: Tarefa 2**

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Exemplo 2: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

-----

**Igual**

**Diferente**

**Igual**

**Diferente**

1- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

9- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

10- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

11- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

12- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

13- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

14- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

15- \_\_\_\_\_

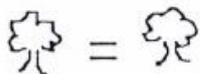
\_\_\_\_\_

8- \_\_\_\_\_

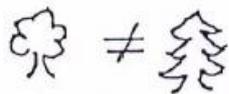
\_\_\_\_\_

**Folha de resposta: Tarefa 3**

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Exemplo 2: \_\_\_\_\_

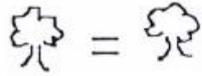
\_\_\_\_\_

-----

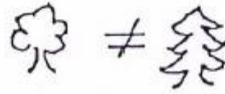
	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>		<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	_____	_____	9-	_____	_____
2-	_____	_____	10-	_____	_____
3-	_____	_____	11-	_____	_____
4-	_____	_____	12-	_____	_____
5-	_____	_____	13-	_____	_____
6-	_____	_____	14-	_____	_____
7-	_____	_____	15-	_____	_____
8-	_____	_____			

**Folha de resposta: Tarefa 4**

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Exemplo 2: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

-----

	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>		<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	_____	_____	9-	_____	_____
2-	_____	_____	10-	_____	_____
3-	_____	_____	11-	_____	_____
4-	_____	_____	12-	_____	_____
5-	_____	_____	13-	_____	_____
6-	_____	_____	14-	_____	_____
7-	_____	_____	15-	_____	_____
8-	_____	_____			

*Folha de resposta: Tarefa 5*

Nome: \_\_\_\_\_



**Marcha**



**Valsa**

Ex.1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ex. 2: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Marcha**

**Valsa**

Ex.3 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ex.4: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Marcha**

**Valsa**

1- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Marcha**

**Valsa**

8- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

9- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

10- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

11- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

12- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

13- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

14- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Folha de resposta: Tarefa 6**

Nome: \_\_\_\_\_

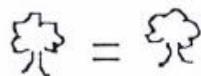
	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Exemplo 1:	_____	_____
Exemplo 2:	_____	_____

-----

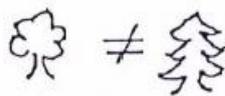
	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
1-	_____	_____	8-	_____	_____
2-	_____	_____	9-	_____	_____
3-	_____	_____	10-	_____	_____
4-	_____	_____	11-	_____	_____
5-	_____	_____	12-	_____	_____
6-	_____	_____	13-	_____	_____
7-	_____	_____	14-	_____	_____

## Correção - Tarefa 1

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

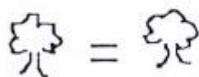
Exemplo 2: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

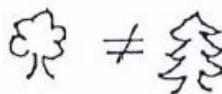
	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>		<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	_____ <u>X</u> _____	_____	9-	_____ <u>X</u> _____	_____
2-	_____	_____ <u>X</u> _____	10-	_____ <u>X</u> _____	_____
3-	_____	_____ <u>X</u> _____	11-	_____	_____ <u>X</u> _____
4-	_____	_____ <u>X-estratégico</u> _____	12-	_____ <u>X</u> _____	_____
5-	_____	_____ <u>X</u> _____	13-	_____	_____ <u>X</u> _____
6-	_____ <u>X</u> _____	_____	14-	_____	_____ <u>X</u> _____
7-	_____ <u>X</u> _____	_____	15-	_____ <u>X</u> _____	_____
8-	_____	_____ <u>X</u> _____			

## Correção - Tarefa 2

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

Exemplo 2: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

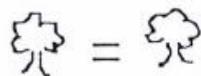
\_\_\_\_\_

	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	_____ <u>X</u> _____	_____
2-	_____ <u>X</u> _____	_____
3-	_____ <u>X</u> _____	_____
4-	_____	_____ <u>X</u> _____
5-	_____ <u>X</u> _____	_____
6-	_____	_____ <u>X</u> _____
7-	_____ <u>X</u> _____	_____
8-	_____	_____ <u>X</u> _____

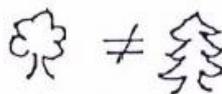
	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
9-	_____ <u>X</u> _____	_____
10-	_____	_____ <u>X</u> _____
11-	_____	_____ <u>X</u> _____
12-	_____	<u>X-estratégico</u>
13-	_____ <u>X</u> _____	_____
14-	_____	_____ <u>X</u> _____
15-	_____	_____ <u>X</u> _____

### Correção - Tarefa 3

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1:       X  

\_\_\_\_\_

Exemplo 2:     \_\_\_\_\_

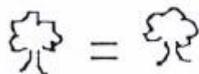
\_\_\_\_\_   X  

	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
1-	<u>  X  </u>	_____
2-	_____	<u>  X  </u>
3-	_____	<u>  X  </u>
4-	<u>  X  </u>	_____
5-	<u>  X  </u>	_____
6-	<u>  X  </u>	_____
7-	_____	<u>  X  </u>

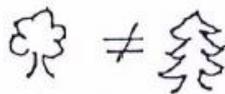
8-	<u>  X  </u>	_____
	<b>Igual</b>	<b>Diferente</b>
9-	_____	<u>  X  </u>
10-	_____	<u>  X  </u>
11-	<u>  X  </u>	_____
12-	_____	<u>  X  </u>
13-	_____	<u>X-estratégico</u>
14-	<u>  X  </u>	_____
15-	_____	<u>  X  </u>

### Correção - Tarefa 4

Nome: \_\_\_\_\_



**Igual**



**Diferente**

Exemplo 1:      X  

\_\_\_\_\_

Exemplo 2:    \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_   X  

- |    | <b>Igual</b> | <b>Diferente</b> |
|----|--------------|------------------|
| 1- | <u>  X  </u> | _____            |
| 2- | _____        | <u>  X  </u>     |
| 3- | <u>  X  </u> | _____            |
| 4- | _____        | <u>  X  </u>     |
| 5- | _____        | <u>  X  </u>     |
| 6- | _____        | <u>  X  </u>     |
| 7- | _____        | <u>  X  </u>     |

- |     | <b>Igual</b> | <b>Diferente</b> |                      |
|-----|--------------|------------------|----------------------|
| 8-  | _____        | _____            | <u>X-estratégico</u> |
| 9-  | <u>  X  </u> | _____            |                      |
| 10- | _____        | <u>  X  </u>     |                      |
| 11- | <u>  X  </u> | _____            |                      |
| 12- | <u>  X  </u> | _____            |                      |
| 13- | <u>  X  </u> | _____            |                      |
| 14- | _____        | <u>  X  </u>     |                      |
| 15- | <u>  X  </u> | _____            |                      |

## Correção - Tarefa 5

Nome: \_\_\_\_\_



	<b>Marcha</b>	<b>Valsa</b>		<b>Marcha</b>	<b>Valsa</b>
Ex.1:	___X___	_____	Ex.3	_____	___X___
Ex. 2:	_____	___X___	Ex.4:	___X___	_____

	<b>Marcha</b>	<b>Valsa</b>		<b>Marcha</b>	<b>Valsa</b>
1-	___X___	_____	8-	___X___	_____
2-	_____	___X___	9-	_____	___X___
3-	___X___	_____	10-	_____	___X___
4-	___X___	_____	11-	_____	___X___
5-	___X___	_____	12-	_____	___X___
6-	_____	___X___	13-	___X___	_____
7-	_____	___X___	14-	___X___	_____

**Correção - Tarefa 6**

Nome: \_\_\_\_\_

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Exemplo 1:	<u>  X  </u>	_____
Exemplo 2:	_____	<u>  X  </u>

-----

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
1-	<u>  X  </u>	_____	8-	_____	<u>  X  </u>
2-	_____	<u>  X  </u>	9-	_____	<u>  X  </u>
3-	<u>  X  </u>	_____	10-	<u>  X  </u>	_____
4-	_____	<u>  X  </u>	11-	<u>  X  </u>	_____
5-	_____	<u>  X  </u>	12-	<u>  X  </u>	_____
6-	_____	<u>  X  </u>	13-	_____	<u>  X  </u>
7-	<u>  X  </u>	_____	14-	<u>  X  </u>	_____

# A AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

## AValiação de Antecedentes Musicais

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

Nome completo: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ idade: ( \_\_\_ anos)

Endereço: Rua/ Av. \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone para contato: ( ) \_\_\_\_\_

### Parte 1. ANTECEDENTES MUSICAIS

#### A. Práticas musicais na infância

A.1 Quando criança participava de brincadeiras de roda?

A.2 Quando criança cantava canções do folclore?

A.3 Quando criança aprendeu música?

A.3.1 Aprendeu algum instrumento musical?

A.3.2 Frequentou escola formal de música ou teve professor particular?

A.3.3 Teve aprendizado informal? Autodidata?

A.3.4 Estudou teoria musical? Algum método específico?

A.3.5 Por quanto tempo e quantas horas de estudo e prática semanal de música?

A.5 De quais canções infantis você se lembra? (listar por ordem de resposta)

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

A.6 Você poderia cantar, cantarolar ou assobiar uma delas?  Sim  Não

#### B. Práticas musicais na adolescência e vida adulta

B.1 Você já estudou ou praticou música, algum instrumento ou canto na adolescência ou vida adulta?

B.2 Se sim, qual instrumento?

B.3 Frequentou escola formal de música ou teve professor particular?

B.4 Teve aprendizado informal? Autodidata?

B.5 Estudou teoria musical? Algum método específico?

B.6 Por quanto tempo e quantas horas de estudo e prática semanal?

## C. Identificação de possíveis fatores socioculturais e preferência musical dos familiares

### Pai

- B.1. Região de Origem: \_\_\_\_\_  
B.2 Seu pai gosta / gostava de música?  Sim  Não  
B.3 Se sim, qual o tipo de música? \_\_\_\_\_  
B.4 Seu pai toca / tocava algum instrumento?  Sim  Não

### Mãe

- B.5 Região de Origem: \_\_\_\_\_  
B.6 Sua mãe gosta / gostava de música?  Sim  Não  
B.7 Se sim, qual o tipo de música? \_\_\_\_\_  
B.8 Sua mãe toca / tocava algum instrumento?  Sim  Não

### Irmãos

- Região de Origem: \_\_\_\_\_  
B.9 Seus irmãos gostam de música?  Sim  Não  
B.10 Se sim, qual o tipo de música? \_\_\_\_\_  
B.11 Seus irmãos tocam algum instrumento?  Sim  Não

## Parte 2. PRÁTICA MUSICAL ATUAL

- 2.1 Você gosta de música?  Sim  Não
- 2.2 Com que frequência você ouve música?  
 todos os dias  frequentemente  raramente
- 2.3 Qual a importância da música em sua vida?  
 Nenhuma  Pouca  Média  Muito importante
- 2.4 Você se considera desafinado ou tem dificuldade em executar alguma outra tarefa musical, como lembrar-se de uma música, bater palmas no ritmo certo ou dançar? Se sim, qual delas?
- 2.5 Alguma pessoa já disse que você canta desafinado ou que você tem dificuldade em alguma habilidade musical, como lembrar-se de uma música, bater palmas no ritmo certo ou dançar? Se sim, qual delas?
- 2.6 Atualmente de que tipo ou tipos de músicas você gosta?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 2.7 Você está aprendendo ou praticando música ou canto?  Sim  Não  
Se sim, qual instrumento: \_\_\_\_\_ Tempo e frequência: \_\_\_\_\_  
Obs: \_\_\_\_\_

2.8 Preferência instrumental:

De que instrumento gosta mais?

cordas  piano ou teclado  percussão  sopro

outros: \_\_\_\_\_

2.9 Preferência musical: Você gosta de:

bossa nova  MPB  sertaneja  caipira  samba  evangélicas  heavy metal  chorinho

pagode  jazz  reggae  new age  pop internacional  rock'n'roll  nacional

internacional  música clássica

outros: \_\_\_\_\_

2.10 Liste 3 a 5 nomes de músicas preferidas:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.11 Você não gosta de algum tipo de música? Qual? \_\_\_\_\_

2.12 Você não gosta de algum tipo de instrumento? Qual? \_\_\_\_\_

2.13 Pratica outras formas de arte:  Sim  Não

Se sim, qual?  dança  teatro  cinema

outras: \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ASSINATURA

\_\_\_\_\_

ASSINATURA DO EXAMINADOR:

\_\_\_\_\_

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Para pais ou responsáveis de adolescentes de 14 anos ou mais e menores de 18 anos**

### **Título da Pesquisa: A 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 algumas habilidades musicais em pacientes portadores de Neurofibromatose tipo 1 acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Nessa pesquisa, a investigação dessas habilidades musicais também ocorrerá em um grupo de pessoas que não possuem essa doença.

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

#### **1. Objetivos do estudo**

O objetivo dessa pesquisa é verificar se existe prejuízo ou dificuldade na percepção musical em indivíduos portadores de Neurofibromatose tipo 1, acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, e comparar esses resultados com os que forem obtidos na avaliação de pessoas que não têm Neurofibromatose tipo 1.

#### **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 (caso não tenham sido realizados recentemente) para avaliar a saúde auditiva. Consistem em Audiometria Tonal Liminar e Imitanciometria.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity.
- d) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina algumas habilidades musicais.

As avaliações se enquadram na categoria de risco mínimo, não são invasivas e não há risco biológico envolvido. Os mínimos prejuízos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço durante as testagens e/ou desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição. A duração dos testes é de aproximadamente 30 minutos para os exames audiológicos básicos, 40 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição e 1 hora a 1 hora e meia para o teste de avaliação da amusia (MBEA).

#### **3. Realização da pesquisa**

A pesquisa está sendo conduzida pelo Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG por meio do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas 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 colaboradores. Os testes serão aplicados por alunos do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG e alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia da UFMG, com a supervisão dos professores responsáveis.

#### **4. Local das avaliações**

As avaliações serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, e excepcionalmente, caso seja necessário, poderão ser realizadas no anexo Osvaldo Costa, pertencente ao complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG, aonde funciona o Centro de Referência em Neurofibromatoses.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do responsável:* \_\_\_\_\_

## 5. Participação voluntária e sem compromisso financeiro

Como sua participação é voluntária, não há nenhum 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<sup>ª</sup>. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável e coordenadora 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](mailto:lmacedo.luciana@gmail.com)

**Bruno César Lage Cota – Pesquisador.** Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG  
Tel 0xx31-3654-6531, 0xx31-8806-3535. Email: [brucezar@hotmail.com.br](mailto: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](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

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

Belo Horizonte, ..... de .....de .....

---

(assinatura do responsável)

---

(assinatura do pesquisador)

## **TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Para adolescentes com 14 anos ou mais e menores de 18 anos.**

### **Título da Pesquisa: A AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Este é um convite para a sua participação em uma pesquisa que investigará algumas habilidades musicais em pacientes portadores de Neurofibromatose tipo 1, acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Nessa pesquisa, a investigação dessas habilidades musicais também ocorrerá em um grupo de pessoas que não possuem essa doença.

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

#### **1. Objetivos do estudo**

O objetivo dessa pesquisa é verificar se existe prejuízo ou dificuldade na percepção musical em indivíduos portadores de Neurofibromatose tipo 1, acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, e comparar esses resultados com os que forem obtidos na avaliação de pessoas que não têm Neurofibromatose tipo 1.

#### **2. Procedimentos de avaliação**

Você está convidado (a) a participar dos seguintes testes e avaliações:

- a) Entrevista sobre antecedentes musicais, com perguntas sobre a experiência musical prévia e atual.
- b) Exames audiológicos básicos (caso não tenham sido realizados recentemente) para avaliar a saúde auditiva. Consistem em Audiometria Tonal Liminar e Imitanciometria.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity.
- d) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina algumas habilidades musicais.

As avaliações se enquadram na categoria de risco mínimo, não são invasivas e não há risco biológico envolvido. Os mínimos prejuízos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço durante as testagens e/ou desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição. A duração dos testes é de aproximadamente 30 minutos para os exames audiológicos básicos, 40 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição e 1 hora a 1 hora e meia para o teste de avaliação da amusia (MBEA).

#### **3. Realização da pesquisa**

A pesquisa está sendo conduzida pelo Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG por meio do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas 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 colaboradores. Os testes serão aplicados por alunos do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG e alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia da UFMG com a supervisão dos professores responsáveis.

#### **4. Local das avaliações**

As avaliações serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, e excepcionalmente, caso seja necessário, poderão ser realizadas no anexo Osvaldo Costa, pertencente ao complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG, aonde funciona o Centro de Referência em Neurofibromatoses.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

## **5. Participação voluntária e sem compromisso financeiro**

Como sua participação é voluntária, não há nenhum compromisso financeiro entre você e/ou seu responsável 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 seu 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<sup>a</sup>. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável e coordenadora 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.** Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Tel 0xx31-3654-6531, 0xx31-8806-3535. 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 “A 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)

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Para adultos com 18 anos ou mais.**

### **Título da Pesquisa: A AMUSIA COMO DISTÚRBO AUDITIVO CENTRAL NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

Este é um convite para participar voluntariamente de uma pesquisa que investigará algumas habilidades musicais em pacientes portadores de Neurofibromatose tipo 1 acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Nessa pesquisa, a investigação dessas habilidades musicais também ocorrerá em um grupo de pessoas que não possuem essa doença.

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

#### **1. Objetivos do estudo**

O objetivo dessa pesquisa é verificar se existe prejuízo ou dificuldade na percepção musical em indivíduos portadores de Neurofibromatose tipo 1, acompanhados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, e comparar esses resultados com os que forem obtidos na avaliação de pessoas que não têm Neurofibromatose tipo 1.

#### **2. Procedimentos de avaliação**

Você está convidado (a) a participar dos seguintes testes e avaliações:

- a) Entrevista sobre antecedentes musicais, com perguntas sobre a experiência musical prévia e atual.
- b) Exames audiológicos básicos (caso não tenham sido realizados recentemente) para avaliar a saúde auditiva. Consistem em Audiometria Tonal Liminar e Imitanciometria.
- c) Avaliação eletrofisiológica da audição, constituída pelo Mismatch Negativity.
- d) Bateria de testes para avaliação de déficits musicais básicos (amusia) – Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) – em sua versão reduzida, que examina algumas habilidades musicais.

As avaliações se enquadram na categoria de risco mínimo, não são invasivas e não há risco biológico envolvido. Os mínimos prejuízos para os participantes podem estar relacionados ao possível cansaço durante as testagens e/ou desconforto com a colocação e/ou retirada de adesivos dos eletrodos na testa e orelhas, usados na avaliação eletrofisiológica da audição. A duração dos testes é de aproximadamente 30 minutos para os exames audiológicos básicos, 40 minutos para a avaliação eletrofisiológica da audição e 1 hora a 1 hora e meia para o teste de avaliação da amusia (MBEA).

#### **3. Realização da pesquisa**

A pesquisa está sendo conduzida pelo Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG por meio do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas 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 colaboradores. Os testes serão aplicados por alunos do programa de pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG e alunos de graduação do Curso de Fonoaudiologia da UFMG.

#### **4. Local das avaliações**

As avaliações serão realizadas no laboratório de pesquisa da Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, e excepcionalmente, caso seja necessário, poderão ser realizadas no anexo Osvaldo Costa, pertencente ao complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG, aonde funciona o Centro de Referência em Neurofibromatoses.

*Rubrica do pesquisador:* \_\_\_\_\_

*Rubrica do participante:* \_\_\_\_\_

## **5. Participação voluntária e sem compromisso financeiro**

Como sua participação é voluntária, não há nenhum compromisso financeiro entre você 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 poderá negar o consentimento 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 sua identidade.

**Garantimos ao participante da pesquisa 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<sup>ª</sup>. Dra. Luciana Macedo de Resende – Pesquisadora responsável e coordenadora 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](mailto:lmacedo.luciana@gmail.com)

**Bruno César Lage Cota – Pesquisador.** Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Tel 0xx31-3654-6531, 0xx31-8806-3535. Email: [brucezar@hotmail.com.br](mailto: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](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

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

Belo Horizonte, ..... de ..... de .....

---

(assinatura do participante)

---

(assinatura do pesquisador)