



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE FONOAUDIOLOGIA**

**EVA MARIA LIMA DOS SANTOS
LUANNA LENNON NEVES MELLO**

**MODELO ANIMAL PARA A PESQUISA DOS POTENCIAIS
EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS.**

**LAGARTO-SE
2023**

**EVA MARIA LIMA DOS SANTOS
LUANNA LENNON NEVES MELLO**

**MODELO ANIMAL PARA A PESQUISA DOS POTENCIAIS
EVOCADOS AUDITIVOS CORTICAIS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Sergipe, Campus Professor Antônio Garcia Filho, como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Fonoaudiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Josilene Luciene Duarte

LAGARTO - SE

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Serviço de documentação da UFS -Campus Lagarto

MELLO, Luanna; SANTOS, Eva;

Modelo animal para a pesquisa dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais / Eva Maria Lima Dos Santos, Luanna Lennon Neves Mello; Orientadora JOSILENE LUCIENE DUARTE – Lagarto, 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Sergipe, 2023.

Eva Maria Lima Dos Santos

Luanna Lennon Neves Mello

Modelo animal para a pesquisa dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Sergipe, Campus Professor Antônio Garcia Filho, como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Fonoaudiologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora

Profa. Dra Josilene Licuene Duarte

Prof. Dr. Ademir Antônio Camellato Junior

Prof. Me. Pablo Jordão Alcantara

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PEAs- Potencial Evocado Auditivo

PEACL- Potencial Evocado Auditivo de Curta Latência

PEAML- Potencial Evocado Auditivo de Média Latência

PEALL- Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

ECoG- Eletrococleografia

PEATE- Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PEAC- Potencial Evocado Auditivo Central

CS- Sensibilização Central

NTG - Nitroglicerina

RENAME- Rede Nacional de Métodos Alternativos ao uso de Animais

CONCEA- Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1- Valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1 e P2 do PEAC de cada animal do experimento.

Tabela 2- Análise descritiva dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1 e P2 do PEAC.

Figura 1: Preparação dos animais para a coleta dos PEAC.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todas as pessoas que, de alguma forma, colaboraram para a nossa formação acadêmica e para o sucesso desta jornada.

AGRADECIMENTO

Agradecemos primeiramente a nossa orientadora Prof. Dra. Josilene Luciene Duarte que nos acompanhou durante todo o processo de elaboração do TCC, dedicando seu tempo e conhecimento para nos guiar e ajudar a alcançar os objetivos deste projeto.

Também aos nossos colegas e amigos que, de uma forma ou de outra, nos apoiaram e encorajaram durante este período. Suas palavras de incentivo e sua presença em nossas vidas foram fundamentais para que nós pudéssemos seguir em frente e concluir esta etapa com sucesso.

Aos nossos parceiros que sempre nós apoiaram, encorajaram e animaram quando precisávamos. Seus sorrisos e palavras gentis nos deram força para seguir em frente.

As nossas famílias pelo amor, paciência e compreensão durante todo o período de graduação. Sem o apoio e incentivo de vocês, esta conquista não seria possível.

Nossa profunda gratidão a todos que se alegram pelo sucesso deste projeto.

RESUMO

Introdução: Uma atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, gerada por estímulos sonoros ou elétricos, é chamado de Potencial Evocado Auditivo (PEA), eles são visualizados no registro como ondas e são gerados por diferentes estruturas do sistema auditivo. Alguns estudos experimentais que já foram realizados mostraram similaridade entre os geradores dos PEAs em humanos e em animais. Como seus geradores são múltiplas áreas corticais, os PEAs podem ser utilizados para monitorar mudanças neurofisiológicas inclusive o impacto de agentes farmacológicos nas funções corticais. **Objetivo:** mostrar a efetividade da coleta de Potenciais Evocados Auditivos Corticais (PEACs) em ratos. **Método:** Foram coletados os PEACs, complexo P1-N1-P2, por meio de eletrodos posicionados no crânio, nas regiões fronto-coronal (ativo), Mastóide direita (referência) e mastóide esquerda (terra) em *Rattus Norvegicus*, variedade *Wistar* que foram mantidos em gaiolas com temperatura, umidade e dieta controladas em um ciclo de 12 horas claro e 12 horas escuro, que foram levemente sedados por meio de injeção intramuscular de Quetamina (0,1 ml) e Xilazina (0,1 ml) para a coleta dos PEAs. **Resultado:** Foi possível coletar o complexo P1-N1-P2, cujos valores médios ($\pm 15,7$; 18,8 e 29,6) das latências e amplitude foram 73,4ms; 122,1 ms; 198,3 ms; e, 1,1 μV ; 2,9 μV ; 2,0 μV , respectivamente. **Conclusão:** É possível coletar os PEAC, mais precisamente o complexo P1-N1-P2 em *Rattus norvegicus*, variedade *Wistar* e utilizar este animal como modelo experimental para experimentos no sistema auditivo.

Palavras-chave: Audição. Potenciais Evocados Auditivos. Ratos Wistar. Modelos Animais

Abstract

Introduction: An electrical activity that occurs in the auditory system, generated by sound or electrical stimuli, is called Auditory Evoked Potential (AEP), they are visualized in the register as waves and are generated by different structures of the auditory system. Some experimental studies that have already been carried out have shown similarity between AEP generators in humans and animals. As their generators are multiple cortical areas, AEPs can be used to monitor neurophysiological changes including the impact of pharmacological agents on cortical functions. **Purpose:** to show the effectiveness of collecting Cortical Auditory Evoked Potentials in rats. **Method:** The CAEP, P1-N1-P2 complex, were collected through electrodes positioned on the skull, in the fronto-coronal (active), right mastoid (reference) and left mastoid (ground) regions in *Rattus norvegicus*, Wistar variety that were kept in cages with temperature, humidity and diet controlled in a cycle of 12 hours light and 12 hours dark, which were lightly sedated by intramuscular injection of Ketamine (0.1 ml) and Xylazine (0.1 ml) for collection of PEAs. **Result:** It was possible to collect the P1-N1-P2 complex, whose mean values (\pm standard deviation) were 73-198ms for latency and -2.9 ms to 2 ms for amplitude, respectively. **Conclusion:** It is possible to collect CAEP, more precisely the P1-N1-P2 complex in *Rattus norvegicus*, Wistar variety and use this animal as an experimental model for experiments on the auditory system.

Keywords: Hearing. Auditory Evoked Potentials. Wistar Rats. Animal Models

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
MATERIAIS E METODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXO 1	22

INTRODUÇÃO

Potenciais Evocados Auditivos (PEAs) são respostas elétricas geradas frente à estímulos sonoros ou elétricos, com múltiplos geradores na via auditiva e que podem ser registrados como ondas no domínio do tempo ou como picos de amplitude no domínio da frequência. Os PEAs podem ser classificados de acordo com diferentes critérios, como tempo de latência (Potencial Evocado Auditivo de Curta Latência - PEACL, Potencial Evocado Auditivo de Média Latência - PEAML e Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência - PEALL), anatomia (Eletrococleografia - ECoG, Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - PEATE e Potencial Evocado Auditivo Cortical - PEAC) e propriedades específicas dos geradores de resposta (Potenciais Evocados Auditivos Exógenos ou Potenciais Evocados Auditivos Endógenos)^(1, 2, 3)

Os Potenciais Evocados Auditivos Corticais (PEACs) são respostas elétricas geradas na região do córtex auditivo do sistema nervoso auditivo central. Em humanos eles consistem em picos com voltagem positiva (P) ou negativa (N) que surgem cerca de 50 a 250 ms após a estimulação auditiva.^(4, 5, 6, 7, 3)

Os componentes P1, N1 e P2 são gerados em diferentes regiões do córtex auditivo primário e secundário, giro de Heschl, hipocampo, plano temporal e córtex lateral e temporal. O componente P1 ocorre por volta de 50-80 ms após a estimulação, enquanto o N1 ocorre por volta de 100-150 ms após a estimulação. Já o complexo P2 surge por volta de 150-200 ms após a estimulação, tendo seus geradores nas mesmas regiões do componente N1⁽⁸⁾. Adicionalmente, os componentes N2 e P3 refletem habilidades cognitivas no processamento de informação sonora e ocorrem entre 180-380 ms após o início da estimulação, sendo gerados no córtex auditivo primário e secundário, além da participação de processos do sistema límbico, após a atenção e recepção de um evento específico do som.^(9, 10, 11)

Estes potenciais têm sido amplamente utilizados em estudo com animais para investigar os efeitos de medicamentos nas funções corticais e para descrever como as vias auditivas estão organizadas nesta área⁽¹²⁾. Estudos experimentais foram realizados comparando os geradores neurais em humanos e animais, como o macaco e o rato, sendo esse último o modelo mais utilizado para estudos experimentais, devido a similaridades entre os geradores¹³. Os componentes P1 e N1 são semelhantes entre as duas espécies, o componente P2 no rato apresenta diferenças em termos de topografia e função em relação ao humano, sendo mais

proeminente na região parietal e suscetível a variações no paradigma ativo, como o *oddball paradigm*. Já o componente P3 pode ser identificado tanto no paradigma passivo quanto no ativo em ratos, sendo correspondente aos componentes P3a e P3b em humanos. ⁽¹⁴⁾

Alguns estudos, com objetivo de avaliar os geradores dos PEACs, utilizaram a técnica de lesão. No estudo de EHLERS et al. (1990) ⁽¹⁵⁾ utilizaram ratos *Wistar* (machos), sendo que seus resultados mostraram não haver diferença nos PEACs entre animais sadios e lesionados. Com relação aos estímulos frequentes e infrequentes, observados na região de córtex auditivo, foram detectados os componentes P1 com latência de 25 ms, N1 com 50-100 ms, N1a e N1b variando entre 50-70 ms e 80-100 ms, respectivamente. Já no hipocampo encontrou-se para o P1, 25 ms, N1, entre 40-60 ms, e P2 com 100-200 ms de latência. E foram identificados os componentes P1, N1 com latências entre 50 e 150 ms, seguido por ondas P2-P3, em região de amígdala. Em sua conclusão os autores evidenciaram a possibilidade de utilizar ratos como modelo experimental no registro dos PEACs (P1, N1, P2, N2 e P3).

Outro aspecto importante é que os animais sedados podem ser usados para estudar as habilidades auditivas. Ratos, anestesiados e com eletrodo implantado cirurgicamente em região de córtex auditivo primário, foram avaliados por Lazar e Metherate (2003) ⁽¹⁶⁾, e encontraram que em relação aos componentes P1 e P2 do PEAC, a resposta e grau de modificação variavam de acordo com a apresentação entre estímulos raros e frequentes.

Considerando que certos agressores e/ou protetores do sistema auditivo não podem ser utilizados em humanos para testes, é fundamental avaliar a possibilidade de utilizar modelos animais na investigação dos PEAC. Portanto, o objetivo deste estudo será demonstrar a efetividade da coleta de Potenciais Evocados Auditivos Corticais em um modelo animal.

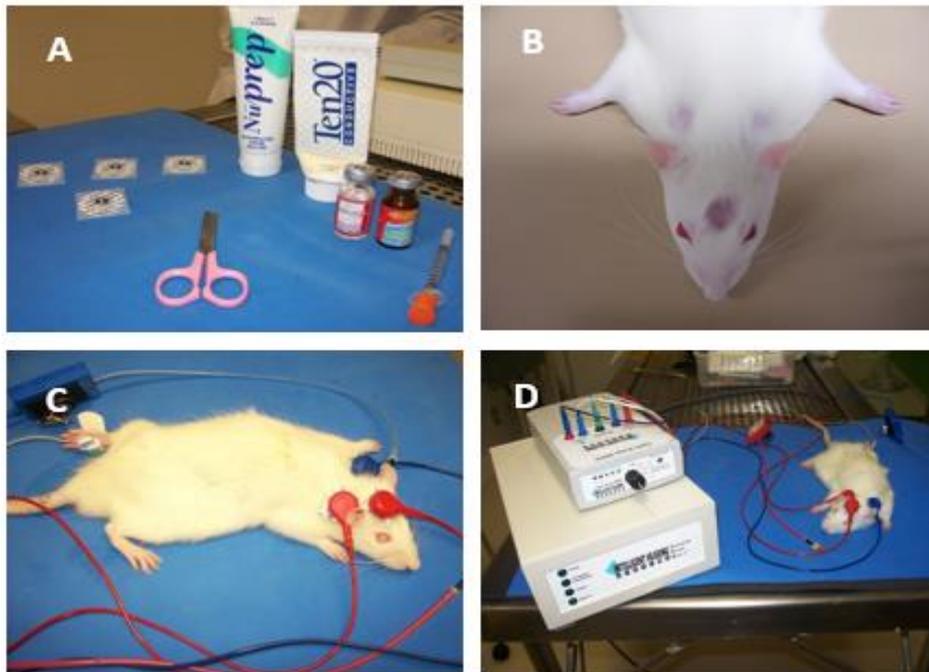
MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do estudo o projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em animais da Faculdade de odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (protocolo número 019/2009, anexo 1). Foram utilizados 14 animais do tipo *Rattus Norvegicus* (variedade *Wister*), recém desmamados (21 dias de vida), provenientes do biotério da própria instituição, que foram mantidos em gaiolas metabólicas e submetidos, à um ciclo de 12h de claro e 12h de escuro, com temperatura controlada, livre acesso à dieta padrão de laboratório, e água de beber deionizada.

Para a preparação do animal e a realização dos PEAC os animais foram levemente sedados com uma injeção intramuscular de Quetamina (0,1 ml) e Xilazina (0,1 ml). A quantidade de sedativo administrada foi determinada de forma que o animal permanecesse imóvel apenas durante o registro dos PEAC, mas fosse capaz de caminhar normalmente após o procedimento (cerca de 20 minutos). Os PEACs foram coletados por meio de eletrodos de superfície da marca Embramac na porção epidural sobre o córtex frontal (eletrodo ativo), mastóide (eletrodo referência) e pata inferior (eletrodo terra), o crânio foi tricotomizado e a pele foi limpa com esfoliante da marca Nuprep. Em seguida, uma pasta eletrolítica da marca TEN 20TM Conductive EEG Paste foi aplicada para melhorar a condutividade elétrica (Figura 1 – A, B e C).

Os eletrodos do tipo *clip* foram conectados ao pré-amplificador do equipamento SMART-*Intelligent Hearing Sistem*. Este equipamento foi utilizado para estimulação acústica e aquisição do sinal, por meio da filtragem, amplificação e promediação. O estímulo acústico utilizado foi o click com polaridade alternada, com uma taxa de apresentação de 1,1 estímulos por segundo, apresentada de forma monoaural (orelha direita) por meio do fone de inserção EAR TONE 3A, a uma intensidade de 70 dBnHL. O filtro passa-banda foi ajustado para 1 a 30 Hz, com uma janela de 500 ms e ganho de 50.000 μ V ((Figura 1 – D).

Figura 1: Preparação dos animais para a coleta dos PEAC.



As latências dos componentes P1-N1-P2 dos PEACs foram avaliadas visualmente dentro de uma faixa de tempo específico. A presença ou ausência de resposta foi definida com base na reprodutibilidade das ondas.

Ao final do experimento, os animais foram devolvidos ao biotério para serem reaproveitados em outro experimento.

O programa GraphPad InStat (versão 3.0 para Windows, GraphPad software Inc. La Jolla, CA, EUA) foi utilizado para a análise dos dados. Antes da seleção do teste estatístico apropriado, foram avaliadas a normalidade dos dados (por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov) e a homogeneidade dos dados (por meio do teste de Bartlett). As latências e amplitudes dos componentes passaram no teste de normalidade e homogeneidade, sendo analisadas por ANOVA, seguida pelo teste de Tukey para comparações individuais.

RESULTADOS

Os componentes P1, N1 e P2 foram passíveis de registro em quase todos os animais do experimento, com exceção do animal quatro, em que não foi possível visualizar o componente P1 e do animal oito em que não foi possível visualizar o P2. A tabela 1 apresenta os dados individuais das latências (ms) e amplitudes (μV) dos componentes P1, N1 e P2.

Tabela 1: Valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1 e P2 do PEAC de cada animal do experimento.

	Latência (ms)			Amplitude (μV)		
	P1	N1	P2	P1	N1	P2
Animal 1	62	127	168	1,3	-1,6	1,2
Animal 2	87	120	217	0,8	-2,8	1,3
Animal 3	94	151	223	0,5	-0,7	2,6
Animal 4	-	137	194	-	-1,7	1,2
Animal 5	57	92	138	1,0	-1,2	2,8
Animal 6	83	127	206	3,9	-1,0	0,9
Animal 7	63	108	176	0,9	-5,9	0,7
Animal 8	78	117	-	0,2	-5,1	-
Animal 9	101	153	238	0,7	-1,5	3
Animal 10	52	90	187	1,1	-5,9	1,3
Animal 11	66	108	211	0,8	-3,9	3,5
Animal 12	56	133	244	1,5	-4,6	4,9
Animal 13	87	128	200	0,9	-3,7	2,0
Animal 14	69	118	176	1,4	-1,7	1,7

Para a análise estatística descritiva foram utilizados a média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo da latência e amplitude dos componentes P1, N1 e P2, que estão representados pela tabela 2.

Tabela 2: Análise descritiva dos valores de latência e amplitude dos componentes P1, N1 e P2 do PEAC.

	Latência (ms)			Amplitude (μV)		
	P1	N1	P2	P1	N1	P2
Mediana	69	123,5	200	0,9	-2,3	1,7
Média	73,4	122,1	198,3	1,1	-2,9	2,0
Desvio Padrão	15,7	18,8	29,6	0,9	-1,8	1,2
Valor mínimo	52	90	138	3,9	-0,7	4,8
Valor máximo	101	153	244	0,2	-5,9	0,7

DISCUSSÃO

O uso de ratos para pesquisa é viável graças a seu baixo custo de aquisição e de manutenção, por serem animais de pequeno porte que necessitam de menor volume de alimento e de espaço em laboratório ⁽¹⁷⁾. Além disso há grande similaridade dos geradores dos PEA em humanos e em ratos o que os fazem um modelo adequado para estudo de agressores ou protetores do sistema auditivo, ampliando a possibilidade de pesquisa nessa área.

Boutros e Kwan (1998) ¹⁸ avaliaram a fidedignidade entre teste-reteste da resposta evocada auditiva N40 em 10 ratos, e encontraram um coeficiente de confiabilidade de 0,59 para a medida da diferença S1-S2 e de 0,47 para a medida da razão dos potenciais evocados auditivos (PEA) N40. Comprovando que, não só, é possível pesquisar os PEA em ratos, como também, seus valores são passíveis de confiança.

Para investigar as alterações causadas pela hiperglicemia, induzida por estreptozotocina, no sistema auditivo, Akcay et. al. (2022), pesquisou componentes do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) e emissões otoacústicas por produto de distorção em 25 ratos Wistar albinos pré-diabéticos, encontrando aumento nos valores de latência das ondas I, II, III e V. Ao achar esses resultados, os autores revelaram que antes mesmo da manifestação clínica da diabetes mellitus, pode-se observar lesões na cóclea e vias auditivas dos ratos, assim como, em humanos ⁽¹⁹⁾. Semelhante ao de Arakaki et. al. (2014)²⁰ que avaliou se a sensibilização central (CS), desencadeada por nitroglicerina (NTG), provocando enxaqueca nos ratos, produz mudanças no PEATE. Os resultados apreciaram que a sensibilização central produziu alterações nos componentes do PEATE em ratos que são semelhantes aos padrões encontrados em humanos. Os dois estudos, acima, mostram que o rato pode ser útil para o estudo da fisiopatologia e desenvolvimento de novos tratamentos para diversas doenças que acometem o sistema auditivo e extrapolar os resultados a humanos.

O presente estudo evidencia a possibilidade de obtenção dos potenciais evocados auditivos corticais, em animais, pela presença dos componentes P1, N1 e P2. Dentre a amostra (n=14), conforme a tabela 1, apenas dois animais não apresentaram os valores de latência e amplitude, estando ausentes no animal quatro e oito para os componentes P1 e P2, respectivamente. Demonstrando que a incidência para a presença da resposta é de aproximadamente 86%.

Visto que a normalidade em humanos da latência do componente P1 é, aproximadamente, 50-70 ms, do N1 de 100-130 ms e do P2 de 200-250 ms ⁽²¹⁾, pode-se supor

similaridade ao comparar os intervalos médios de valores dos componentes de normalidade em humanos com os encontrados nos ratos, pois em nosso estudo, a média das latências, para os componentes pesquisados, P1, N1 e P2 foram, respectivamente, 73,4; 122,1; e, 198,3ms. Neste sentido, é possível verificar uma pequena diferença entre esses valores para as ambas espécies, que apesar de não ter sido calculada, aparentemente não seria significativa, já que por se tratar de potenciais evocados mais tardios, a variabilidade de valores dentro de uma mesma espécie já é esperada. O que sugere que estudos experimentais que envolvam a pesquisa dos PEA mais tardios, utilizem o modelo animal como seu próprio controle.

A literatura demonstra valores de latência menores em estudos realizados em animais, quando comparados com os encontrados nesse estudo⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Entretanto, a coleta dos potenciais feita pelos autores foi realizada por meio de eletrodos inseridos cirurgicamente, já nesse estudo foram utilizados eletrodos de contato, fato que pode justificar essa diferença latência.

Os valores de amplitude são pouco estudados e citados na literatura já que podem sofrer consideráveis mudanças a depender do tipo e características de estímulo, além disso, os componentes principais do PEAC derivam conforme o estágio do desenvolvimento.

Houve uma grande variabilidade entre os valores de latência dos potenciais coletados que pode ser demonstrado pela grande diferença entre os valores mínimos e máximos, na tabela 2, essa variabilidade também pode ser observada em humanos. De acordo com Chen et al. (2018)²², os valores de latência das ondas P1, N1 e P2 nos PEAC podem apresentar variações de acordo com diversos fatores, como a idade do indivíduo, o tipo e a intensidade do estímulo auditivo aplicado, a localização do eletrodo utilizado, dentre outros.

Uma estratégia para reduzir a variabilidade observada seria aumentar o número de animais utilizados na pesquisa. No entanto, devido ao compromisso com os princípios dos 3R's propostos pela Rede Nacional de Métodos Alternativos ao uso de Animais (RENAMA)⁽²³⁾, não foi possível utilizar mais animais. Além disso, as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA)⁽²⁴⁾ exigem que sejam consideradas alternativas ao uso de animais sempre que possível. Como a coleta dos potenciais envolveu o uso de sedação, o que pode inviabilizar a utilização do mesmo animal em outra pesquisa, foi preferível reduzir o número de animais utilizados.

Os resultados encontrados nesse estudo sugerem que ratos são um modelo adequado para coleta de potenciais auditivos corticais, foi observada grande ocorrência de aparecimento dos componentes pesquisados, além de que a latência dos componentes tem grande

similaridades com as encontradas em humanos. O uso desse modelo possibilita o teste de fármacos que venham a ser agressores ou protetores do sistema auditivo.

Embora o presente estudo tenha trazido evidências quanto a possibilidade do uso desse modelo animal, é importante reconhecer que a pesquisa dos PEACs ainda é limitada com uso de ratos. Portanto, é necessário realizar mais estudos com essa espécie de animal a fim de melhorar a compreensão das respostas elétricas e mudança dos componentes frente à uma intervenção externa.

CONCLUSÃO

Com a observação e análise dos dados apresentados neste estudo, é possível sugerir que a pesquisa de PEAC seja uma possibilidade nas práticas de pesquisa científica. Neste estudo, os potenciais positivos e negativos apareceram com voltagem correspondente ao modo de geração, corroborando com as perspectivas do uso de modelos animais em pesquisas de PEAC.

REFERÊNCIAS

1. HABIB, S. H. Auditory brainstem response: An overview of neurophysiological implications and clinical applications -A Narrative Review. **Journal of Pakistan Medical Association**, v. 71, n. 9, set. 2021.
2. SANTOS, M. DE O. et al. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico em indivíduos com doença de Parkinson: revisão de literatura. **Rev. Bras. Neurol.** (Online), 10 jan. 2023.
3. SOUSA, L. C. A. et al. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. ****3. ed. Ribeirão Preto: **Editora Book Toy**, 2016, p.11-13.
4. ARAKAKI, X. et al. Altered brainstem auditory evoked potentials in a rat central sensitization model are similar to those in migraine. **Brain research**, v. 1563, p. 110–121, 14 maio 2014.
5. BRITO, DS DE.; DURANTE, AS. Análise automatizada do potencial evocado auditivo cortical por condução óssea em neonatos com audição normal. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 87, n. 3, pág. 290–297, maio 2021
- DIDONÉ, D. D. et al. Cortical auditory-evoked potential as a biomarker of central auditory maturation in term and preterm infants during the first 3 months. **Clinics**, v. 76, 2021
6. ROCHA, M. F. B et al. O benefício do mascaramento modulado nos potenciais evocados auditivos corticais com estímulo de fala. **CoDAS**, v. 35, n. 1, p. e20200334, 2023.
7. BURKARD, F. R., DON, M., EGGERMONT, J. J. Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application. 1st Ed. Philadelphia (Baltimore): Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. BURKARD, F. R., DON, M., EGGERMONT, J. J. Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application. 1st Ed. Philadelphia (Baltimore): Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

9. DUARTE, J. L. Potencial evocado auditivo cortical, análise bioquímica e morfológica em cérebro de ratos submetidos a tratamento subcrônico com chumbo: efeito protetor da suplementação com ferro. 2013. Tese (Doutorado em Estomatologia e Biologia Oral) - **Faculdade de Odontologia de Bauru**, University of São Paulo, Bauru, 2013.
10. KAMITA, M. K. et al. Auditory Event Related Potentials in children with autism spectrum disorder. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 148, p. 110826, 1 set. 2021.
11. MACAMBIRA, Y. K. DOS S. Avaliação dos potenciais evocados auditivos corticais por meio do estímulo de fala /ma/. Acesso em: 10 abr. 2023. HIDISOGLU, E., YARGICOGLU, P. Auditory evoked potentials might have the potential to serve as early indicators related to amyloid beta peptide toxicity. **Advances in Medical Sciences**, v. 65, n. 1, p. 223–232, mar. 2020.
12. HIDISOGLU, E., YARGICOGLU, P. Auditory evoked potentials might have the potential to serve as early indicators related to amyloid beta peptide toxicity. *Advances in Medical Sciences*, v. 65, n. 1, p. 223–232, mar. 2020. LASKY, R. E., MELISSA, L. L., TORRE, P., LAUGHLIN, N. K. The effects of lead early exposure on auditory function in rhesus monkeys. **Neurotoxicol Teratol**. 2001;23:639-49.
13. SHINBA, T. Event-related potentials of the rat during active and passive auditory oddball paradigms. **Electroencephalograph Clin Neurophysiol**. 1997;104(5):447-52.
14. EHLERS, C. L., WALL, T. L., CHAPLIN, R. I. Long Latency Event Related Potentials in Rats: Effects of Dopaminergic and Serotonergic Depletions. **Pharmacol Biochem Behav**. 1991;38(4):789-93
15. LAZAR, R., METHERATE, R. Spectral interactions, but no mismatch negativity, in auditory cortex of anesthetized rat. *Hear Resch*. 2003;181(1-2):51-6.
16. REIS, A. DOS.; DALMOLIN, S. P.; DALLEGRAVE, E.. Modelos animais para avaliação auditiva: revisão de literatura. *Revista CEFAC*, v. 19, n. 3, p. 417–428, maio 2017.
17. BOUTROS, N. N.; KWAN, S. W. Test–retest reliability of the rat N40 auditory evoked response: preliminary data. **Psychiatry Research**, v. 81, n. 2, p. 269–276, nov. 1998.

18. AKCAY, G. et al. The effect of increase in blood glucose level on hearing loss. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, p. S95–S102, nov. 2022.
19. ARAKAKI, X. et al. Altered brainstem auditory evoked potentials in a rat central sensitization model are similar to those in migraine. **Brain research**, v. 1563, p. 110–121, 14 maio 2014.
20. British Society of audiology, Recommended procedure, Cortical Auditory Evoked Potential (CAEP) testing, 2016, pp. 1.-37
21. CHEN, X., CHEN, L., WANG, B., ZHANG, S., WU, Y., WU, X., & LIU, B. (2018). Variation in Latency and Amplitude of Cortical Auditory Evoked Potential Components with Different Speech Stimuli and Stimulus Intensity in Young Adults with Normal Hearing. **Journal of Audiology and Speech Pathology**. 2018, 26(4), 287-292.
22. CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA). Normativas do CONCEA. Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, 2018. Disponível em: http://www.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/concea/arquivos/legislacao/normativas-concea/Resolucoes-CONCEA-normativas-atualizadas_2018-09-24.pdf. Acesso em: 06 mai. 2023.
23. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. 2014. Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA). [acesso em 06 de maio 2023]. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/ciencia/SEPED/Saude/renama/renama.html>

ANEXO 1



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais
Fone: (14)3235-8356
e-mail: mferrari@fob.usp.br

CEEPA-Proc. Nº 019/2009

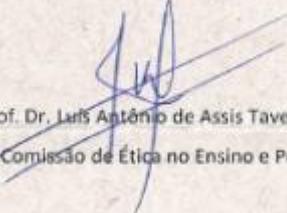
Bauru, 6 de agosto de 2009.

Senhora Professora,

O projeto de pesquisa encaminhado a esta Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais, denominado "*Potencial evocado auditivo relacionado a eventos e análise proteômica e morfológica em cótex auditivo de ratos submetidos tratamento subcrônico com chumbo: efeito protetor da suplementação com Ferro*", de autoria de Josilene Luciene Duarte foi enviado ao relator para avaliação.

O parecer do Relator **aprovando** o projeto foi aceito "*ad referendum*" desta Comissão, considerando que não existem infrações éticas.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Luis Antônio de Assis Taveira
Vice-Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Profª Drª Marília Afonso Rabelo Buzalaf
Docente do Departamento de Ciências Biológicas