**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

HENRIQUE FURLAN PAUNA

**Correlação entre volume coclear residual pós-labirintite
ossificante e medidas de impedância dos eletrodos
intracocleares em pacientes submetidos à cirurgia de
implante coclear**

**Ribeirão Preto
2020**

HENRIQUE FURLAN PAUNA

**Correlação entre volume coclear residual pós-labirintite
ossificante e medidas de impedância dos eletrodos
intracocleares em pacientes submetidos à cirurgia de
implante coclear**

Versão Corrigida

**Versão original encontra-se na Unidade que aloja o Programa de Pós-
Graduação**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Audio-
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Miguel Angelo
Hyppolito**

Ribeirão Preto

2020

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Pauna, Henrique Furlan

Correlação entre volume coclear residual pós-labirintite ossificante e medidas de impedância dos eletrodos intracocleares em pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear. / Henrique Furlan Pauna; Orientador, Miguel Angelo Hyppolito. Ribeirão Preto - 2020.

138p.: 8il., 30cm.

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

1. Meningite. 2. Labirintite ossificante. 3. Perda auditiva. 4. Reabilitação auditiva. 5. Implante coclear. 6. Impedânciometria

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Pauna, Henrique Furlan

Título: Correlação entre volume coclear residual pós-labirintite ossificante e medidas de impedância dos eletrodos intracocleares em pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento _____

Dedicatória

Ao meu pai, por me ensinar o valor do trabalho.

À minha mãe, por ser o meu porto seguro em tempos difíceis.

À minha tia, que me presenteou com o primeiro livro sobre o corpo humano.

À Helena, por me inspirar a ser cada dia melhor.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Miguel Angelo Hyppolito, pela sugestão do tema e por acreditar que eu pudesse realizá-lo, por toda a sua orientação durante este estudo, pelo apoio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Edwin Tamashiro, pelo seu apoio constante.

À Maria Cecilia Onofre, pelo seu apoio, por toda a ajuda, e por sempre me lembrar dos meus prazos.

Aos meus amigos: Rafael da Costa Monsanto, Vagner Antonio Rodrigues da Silva, Alexandre Caixeta Guimarães, Maria Stella Arantes do Amaral, Fabiana Danieli e Renata Malimpensa Knoll Binotti, pelo apoio e desafios constantes.

A todo o Grupo de Implante Coclear do CEOF, em especial o Dr. Eduardo Tanaka Massuda e a Daniela Soares Fonseca, por todo o suporte aos pacientes atendidos.

Ao Denny Marcos Garcia, que realizou toda a análise estatística deste projeto.

Ao meu irmão, Eduardo, que é um exemplo de amizade e perseverança.

À minha noiva, Helena, que compartilha todos os momentos comigo e por ser a melhor parte do meu dia.

A todos os docentes e médicos assistentes do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - FMRP/USP, pelas aulas e pelos conhecimentos adquiridos no período do Doutorado.

A todos que contribuíram para a elaboração deste estudo, meu sincero muito obrigado!

Apoio Financeiro

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da Bolsa de Doutorado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Resumo

Pauna, HF. **Correlação entre volume coclear residual pós-labirintite ossificante e medidas de impedância dos eletrodos intracocleares em pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

Introdução: A meningite bacteriana é uma das causas mais comuns de perda auditiva neurossensorial profunda adquirida, com obstrução coclear secundária à labirintite ossificante. A inserção de um implante coclear no cenário de labirintite ossificante é um desafio até para os cirurgiões mais experientes. Recomenda-se o implante coclear precoce nesse cenário para aumentar a probabilidade de alcançar uma inserção completa do conjunto de eletrodos. A impedância do eletrodo é a primeira avaliação objetiva realizada durante o procedimento cirúrgico e durante o acompanhamento dos pacientes implantados e fornece informações sobre a integridade dos eletrodos e o ambiente intracoclear. **Objetivos:** Determinar os valores de impedância após o implante coclear em pacientes surdos pós-meningite, correlacionando com o volume coclear residual e obliteração coclear e comparando diferenças entre os segmentos cocleares. **Material e Métodos:** Pacientes surdos pós-meningite e aqueles com perda auditiva idiopática (controle) submetidos à cirurgia do implante coclear (dispositivo Cochlear®) foram incluídos no estudo. Os valores de impedância no modo “terra comum” (CG) e no modo monopolar (MP1+2) nos segmentos basal, médio e apical foram calculados para cada grupo (no período intraoperatório e após um ano da cirurgia). O grau de ossificação da cóclea foi avaliado a partir de uma tomografia computadorizada, enquanto o grau de obliteração foi determinado no intraoperatório pelo cirurgião. Foi realizada reconstrução tridimensional do lúmen coclear residual por meio do exame de ressonância nuclear magnética, pré-operatório, para correlação com os valores de impedância. **Resultados:** Foram incluídos 14 pacientes no grupo com histórico de meningite e 34 no grupo com perda auditiva idiopática. Sinais de calcificação coclear foram identificados nos exames de tomografia computadorizada de oito pacientes com histórico de meningite e em apenas um paciente no grupo idiopático. O volume coclear residual foi maior no grupo com perda auditiva idiopática ($p=0,0145$). No entanto, não houve correlação com o tempo de perda auditiva e tampouco com os limiares auditivos pré-operatórios. Verificou-se correlação fraca entre volume coclear residual e limiares auditivos pós-operatórios somente no grupo com perda auditiva idiopática ($r=0,39$; $p=0,0222$). Foram observadas alterações significativas nas impedâncias dos eletrodos mediais e apicais em ambos os grupos após um ano da cirurgia, embora sem diferenças entre o grupo de pacientes com antecedente de meningite e o grupo idiopático. **Discussão:** Pacientes com implante coclear exibem impedâncias mais altas nos eletrodos do giro basal, independentemente do grau de ossificação coclear. Altas impedâncias no grupo da meningite podem ser explicadas por alterações na superfície do eletrodo. Esse comportamento ressalta a importância da persistência de fatores intracocleares na influência de parâmetros de ajuste no segmento basal. **Conclusões:** Os pacientes com implante coclear por surdez relacionada à meningite mostraram impedâncias com comportamento semelhante às daquelas do grupo com perda auditiva idiopática, mesmo na região do giro basal, independentemente do grau de ossificação coclear. Para otimizar o resultado do implante coclear nos casos pós-meningite, é aconselhável a cirurgia antes do início da ossificação coclear.

Palavras-chave: Meningite. Labirintite ossificante. Perda auditiva. Reabilitação auditiva. Implante coclear. Impedânciometria.

Abstract

Pauna HF. **Correlation between residual cochlear volume after labyrinthitis ossificans and impedance measurements of intracochlear electrodes in patients undergoing cochlear implant surgery.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

Introduction: Bacterial meningitis is one of the most common causes of profound sensorineural hearing loss acquired with cochlear obstruction secondary to ossifying labyrinthitis. The insertion of a cochlear implant in the ossifying labyrinthitis scenario is a challenge for even the most experienced surgeons. Early cochlear implantation is recommended in this scenario to increase the likelihood of achieving a complete insertion of the set of electrodes. Electrode impedance is the first objective assessment performed during the surgical procedure and during the follow-up of implanted patients and provides information on the integrity of the electrodes and the intracochlear environment. **Objectives:** To determine the impedance values after cochlear implantation of deaf patients after meningitis, correlating with residual cochlear volume and cochlear obliteration and comparing differences between cochlear segments. **Material and Method:** Post-meningitis deaf patients and idiopathic deaf patients (control) who underwent cochlear implant surgery (Cochlear® device) were included in the study. The impedance values calculated in “common ground” (CG) and monopolar (MP1+2) modes in the basal, middle and apical segments were calculated for each group (during the intraoperative period and after one year of surgery). The degree of ossification of the cochlea was assessed using a computed tomography scan while the degree of obliteration was determined intraoperatively by the surgeon. Three-dimensional reconstruction of the residual cochlear lumen was performed with preoperative nuclear magnetic resonance exams, for correlation with the impedance values. **Results:** Fourteen patients were included in the group with a history of meningitis and 34 patients in the group with idiopathic deafness. Signs of cochlear calcification were identified in computed tomography exams in 8 patients with a history of meningitis and in only one patient in the idiopathic group. Residual cochlear volume was higher in the group with idiopathic deafness ($p=0.0145$). However, there was no correlation with time of deafness and there was no correlation with preoperative hearing thresholds. We found a weak correlation between residual cochlear volume and postoperative hearing thresholds in the idiopathic deafness group only ($r=0.39$; $p=0.0222$). We observed significant changes in the impedances of the medial and apical electrodes in both groups after one year of surgery, although there were no differences between the group of patients with a history of meningitis and patients in the idiopathic group. **Discussion:** Patients with cochlear implants exhibit higher impedances in the electrodes of the basal turn, however, not correlated with the degree of cochlear ossification. High impedances in the meningitis group can be explained by changes on the electrode surface. This behavior highlights the importance of the persistence of intra-cochlear factors in the influence of adjustment parameters in the basal segment. **Conclusions:** Patients with cochlear implants due to deafness related to meningitis exhibit impedances with similar behavior to those with idiopathic deafness, even in the basal turn, regardless of the degree of cochlear ossification. In order to optimize the result of the cochlear implant in post-meningitis cases, surgery at an early stage before the start of cochlear ossification is advisable.

Keywords: Meningitis. Labyrinthitis ossificans. Hearing Loss. Hearing rehabilitation. Cochlear implant. Impedance.

Lista de Figuras

- Figura 1 - (A)** Fotomicrografia de osso temporal esquerdo (H&E, 4x) com processo de labirintite ossificante no interior da cóclea (setas pretas). Nota-se que o processo se encontra limitado ao giro apical da cóclea. **(B)** Fotomicrografia de osso temporal esquerdo (H&E, 10x) com o processo de ossificação difusamente localizado em toda a cóclea (setas brancas; foto do arquivo pessoal do autor)30
- Figura 2 -** Tomografia computadorizada de alta resolução, cortes axiais do giro basal da cóclea. **(A)** grau 0 de calcificação (normal); **(B)** grau I (esclerose sem estreitamento); **(C)** grau II (esclerose com estreitamento); **(D)** grau III (obliteração total ou parcial)39
- Figura 3 -** Modo de estimulação monopolar e de dispersão de corrente, conforme posição do feixe de eletrodos (se de inserção próxima à parede lateral da cóclea ou se perimodiolar)52
- Figura 4 -** Imagem de tomografia computadorizada de ossos temporais demonstrando o labirinto e o grau de ossificação coclear. **(A)** A cóclea é normal sem sinais de ossificação. **(B)** ossificação de grau 1 com sombreado ósseo da cóclea, afetando não mais de dois terços do lúmen. **(C)** Grau 2, isto é, ossificação completa da cóclea.....67
- Figura 5 -** Imagens obtidas do *software* 3D Slicer demonstrando como a área de cada imagem de ressonância nuclear magnética de orelha interna foi definida para cálculo do volume residual da cóclea. **(A)** definição das margens da cóclea de orelha direita. **(B)** destaca-se a área da cóclea que fez parte da reconstrução volumétrica69
- Figura 6 - (A)** Reconstrução volumétrica de cóclea, bilateral, utilizando o *software* 3D *Slicer*. Em verde, cóclea direita e em marrom, cóclea esquerda. **(B)** Corte axial demonstrando o aspecto da reconstrução volumétrica da cóclea.....70
- Figura 7 - (A)** Imagem capturada da tela inicial do *software* Custom Sound® (Cochlear Inc) para o início de sessão de mapeamento do paciente. **(B)** Imagem capturada da tela do *software* Custom Sound® durante sessão de mapeamento do implante coclear, demonstrando os modos de estimulação CG (pontos circulares azuis) e MP1+2 (asterisco verde).....75
- Figura 8 -** Fotomicrografia de osso temporal direito (H&E, 10x) com processo de labirintite ossificante no interior da cóclea (cabeça de setas brancas). Observa-se intenso processo destrutivo das estruturas cocleares pela ausência do órgão de Corti e de células de suporte em todos os giros da cóclea (setas pretas; foto do arquivo pessoal do autor).....97

Lista de Gráficos

- Gráfico 1** - Representação das médias dos tempos de perda auditiva (intervalo entre o diagnóstico da perda auditiva e o momento da cirurgia do implante coclear) entre o grupo de pacientes com perda auditiva idiopática e o grupo de pacientes com antecedente de meningite (em anos).....79
- Gráfico 2** - Médias dos limiares tonais, em decibéis, obtidos no período pré-operatório entre os grupos incluídos no presente estudo.....80
- Gráfico 3** - Médias dos limiares tonais, em decibéis, obtidos no período após um ano da cirurgia do implante coclear entre os grupos incluídos no presente estudo.....81
- Gráfico 4** - Médias das reconstruções do volume coclear residual entre os grupos incluídos no presente estudo, em mm^384
- Gráfico 5** - Médias das reconstruções do volume coclear residual conforme período da perda auditiva, se pré-lingual ou pós-lingual, em mm^3 85
- Gráfico 6** - Representação das diferenças entre as médias dos valores de impedânciometria, no modo “CG”, obtidas no período intraoperatório e após um ano da cirurgia do implante coclear. Os valores foram divididos conforme região e cada gráfico representa um grupo incluído no presente estudo88
- Gráfico 7** - Representação das diferenças entre as médias dos valores de impedânciometria, no modo “MP1+2”, obtidas no período intraoperatório e após um ano da cirurgia do implante coclear. Os valores foram divididos conforme região e cada gráfico representa um grupo incluído no presente estudo90

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Proporções estimadas de organismos causadores de meningite bacteriana de acordo com a idade na faixa etária pediátrica.....	22
Tabela 2 -	Patógenos causadores de meningite bacteriana adquirida na comunidade em pacientes adultos.....	23
Tabela 3 -	Fatores de risco para meningite na faixa etária pediátrica.....	24
Tabela 4 -	Caracterização de caso definitivo, provável ou possível de meningite bacteriana.....	32
Tabela 5 -	Etiologia da labirintite ossificante	34
Tabela 6 -	Escala de ossificação coclear observada em tomografia computadorizada de ossos temporais proposta por Smullen e Balkany	40
Tabela 7 -	Distribuição dos achados dos exames de tomografia computadorizada, de acordo com as classificações utilizadas no presente estudo, considerando apenas a orelha submetida à cirurgia do implante coclear	83
Tabela 8 -	Médias dos valores das medidas de impedânciometria, por região e por grupo, no modo “CG”	87
Tabela 9 -	Médias dos valores das medidas de impedânciometria, por região e por grupo, no modo “MP1+2”	89
Tabela 10 -	Correlações entre os valores de impedânciometria e de volume coclear residual, por região e por grupo, no modo “CG”	91
Tabela 11 -	Correlações entre os valores de impedânciometria e de volume coclear residual, por região e por grupo, no modo “MP1+2”	92

Lista de Siglas e Abreviaturas

ABORL-CCF-	Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
ACE-	<i>Advanced Combination Encoder</i>
“CG”-	Modo <i>common ground</i>
CMV-	Citomegalovírus
DP-	Desvio padrão
FDR-	<i>False Discovery Rate</i>
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Hib-	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
IBGE-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IIQ-	Intervalo interquartil
kΩ-	kiloOhm
“MP1+2”-	Modo monopolar
OMS-	Organização Mundial da Saúde
SUS-	Sistema Único de Saúde
WHO-	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Meningite	22
1.2. Perda auditiva após meningite	24
1.3. Reabilitação auditiva	26
2. REVISÃO DE LITERATURA	28
2.1. Meningite e labirintite ossificante	29
2.2. Exames de avaliação radiológica na labirintite ossificante	36
2.3. Perda auditiva	42
2.3.1. Epidemiologia da perda auditiva	43
2.3.2. Fatores de risco para perda auditiva	43
2.3.3. Perda auditiva pós-meningítica	45
2.4. Reabilitação auditiva	46
2.5. Implante coclear e impedância elétrica	50
3. JUSTIFICATIVA	57
4. OBJETIVOS	59
4.1. Objetivo geral	60
4.2. Objetivos específicos	60
5. MATERIAL E MÉTODOS	61
5.1. Considerações éticas	62
5.2. Características da amostra	62
5.3. Procedimento	63
5.4. Seleção e tamanho da amostra	63
5.4.1. Critérios de inclusão	63
5.4.2. Critérios de exclusão	64
5.5. Avaliação auditiva	65
5.5.1. Avaliação pré-operatória	65
5.5.2. Avaliação pós-operatória	66
5.6. Imagens pré-operatórias	66
5.6.1. Tomografia computadorizada	66
5.6.2. Ressonância nuclear magnética	67
5.7. Implante coclear	71
5.8. Cirurgia	71
5.9. Tipo de inserção dos eletrodos	72
5.10. Impedâncias dos eletrodos	73
5.11. Análise estatística	76
6. RESULTADOS	77
6.1. Característica da amostra	78
6.2. Imagens pré-operatórias	82
6.2.1. Tomografia computadorizada	82
6.2.2. Ressonância nuclear magnética	83
6.3. Tipo de inserção dos eletrodos	86
6.4. Medidas de impedânciometria	87
6.4.1. Terra comum (CG)	87
6.4.2. Modo de estimulação (MP1+2)	89

7. DISCUSSÃO	93
7.1. Limitações.....	94
7.1.1. Discriminação de fala	94
7.2. Fatores que podem induzir neoformação óssea e tecido fibroso na cóclea.....	100
7.3. Métodos possíveis para reduzir a neoformação óssea e fibrose	104
 8. CONCLUSÕES	 108
 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 110
 10. ANEXO.....	 123
 11. APÊNDICES	 128

1. *Introdução*

1.1 Meningite

A meningite bacteriana é uma infecção invasiva grave, com inflamação purulenta das leptomeninges (Hugosson et al., 1997) sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo (Smith et al., 1988; Lucas; Brouwer; van de Beek, 2016). Estima-se que a incidência de meningite bacteriana seja de 0,8 - 2,6 por 100.000 adultos em países desenvolvidos (Kim, 2010; Lucas; Brouwer; van de Beek, 2016; Xu et al., 2019). Os organismos causadores mais comuns na era pré-vacinal são o *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* (Salwén; Vikerfors; Olcén, 1987; Trollfors; Claesson; Strangert, 1987; Kim, 2010; Swanson, 2015) (Tabelas 1 e 2). Mesmo com a implementação de programas de imunização, antibioticoterapia e corticoterapia eficazes, além de modernas instalações de terapia intensiva, a meningite ainda é um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (Smith et al., 1988; Lucas; Brouwer; van de Beek, 2016; Xu et al., 2019). O reconhecimento tardio de manifestações clínicas, a idade precoce dos pacientes, a maior virulência bacteriana ou o início tardio do tratamento ainda são responsáveis por altas taxas de complicações, mesmo em países desenvolvidos (Smith et al., 1988; Merchant; Gopen, 1996; Xu; Joglekar; Paparella, 2009; Swanson, 2015; Lucas; Brouwer; van de Beek, 2016; Xu et al., 2019) (Tabela 3).

Tabela 1 - Proporções estimadas de organismos causadores de meningite bacteriana, de acordo com a idade na faixa etária pediátrica

BACTÉRIA	< 1 mês	1-3 meses	3-35 meses	3-9 anos	10-18 anos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1%-4%	14%	45%	47%	21%
<i>Neisseria meningitidis</i>	1%-3%	12%	34%	32%	55%
<i>Streptococcus</i> grupo B*	50%-60%	39%	11%	5%	8%
<i>Listeriamonocytogenes</i>	2%-7%	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	20%-30%	-	-	-	-
Outras bactérias	4%-12%	35%	10%	16%	16%

**Streptococcus agalactiae*. Adaptado de Swanson (2015).

Tabela 2 - Patógenos causadores de meningite bacteriana adquirida na comunidade em pacientes adultos

BACTÉRIA	Proporção estimada
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	51%
<i>Neisseria meningitidis</i>	19%
<i>Listeria monocytogenes</i>	7%
Estreptococo β -hemolítico (A, B, C, G)	3%
Estreptococo não-hemolítico	2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7%
<i>Escherichia coli</i>	3%
<i>Haemophilus influenzae</i>	4%
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1%
<i>Enterococcus spp.</i>	1%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1%

Adaptado de Larsen et al. (2019).

Tabela 3 - Fatores de risco para meningite na faixa etária pediátrica

NEONATOS	CRIANÇAS
Pré-termo	Asplenia
Baixo peso ao nascimento (<2.500g)	Imunodeficiência primária
Corioamnionite	Infecção pelo HIV
Endometrite	Anemia falciforme
Colonização materna por <i>Estreptococo grupo B</i>	Implante coclear
Trabalho de parto prolongado (>12 horas)	Fístula liquórica
Ruptura de membranas por longo tempo	Infecção de via aérea superior
Parto traumático	Frequentar creche
Hipóxia fetal	Ausência de amamentação com leite materno
Galactosemia	Exposição a caso de meningite / viagem a região endêmica
Anormalidades do trato urinário	Trauma craniano penetrante
	Ausência de imunização

Adaptado de Swanson (2015).

A meningite bacteriana pode ser uma doença devastadora. As taxas de mortalidade pediátrica variam de menos de 5% a 15%, dependendo do agente etiológico. O prognóstico e o resultado do tratamento são afetados por muitos fatores, incluindo idade de início dos sintomas, microrganismo associado, carga bacteriana e *status* clínico quando os antibióticos são iniciados (Swanson, 2015). O diagnóstico de meningite bacteriana está definido na Tabela 4.

Tabela 4 - Caracterização de caso definitivo, provável ou possível de meningite bacteriana

DIAGNÓSTICO	CRITÉRIO
<i>Definitivo</i>	Isolamento de bactérias do líquido cefalorraquidiano ou isolamento de bactérias do sangue com líquido cefalorraquidiano anormal e sintomas consistentes com a presença de meningite bacteriana*
<i>Provável</i>	Líquido cefalorraquidiano anormal**, sintomas consistentes com meningite bacteriana* e evidência de bactérias no líquido cefalorraquidiano (no teste de antígenos, coloração de Gram ou reação em cadeia da polimerase) ou evidência histopatológica de meningite bacteriana na autópsia
<i>Possível</i>	Líquido cefalorraquidiano anormal**, sintomas consistentes com meningite bacteriana* e nenhuma evidência sugerindo uma causa não bacteriana ou morte após uma doença inexplicável com sintomas compatíveis

Adaptado de Reefhuis et al. (2003).

*Os sintomas consistentes com a presença de meningite bacteriana incluíram dois ou mais dos seguintes: febre (temperatura igual ou maior que 38°C), rigidez do pescoço ou rigidez de nuca, letargia ou estado mental alterado e dor de cabeça.

**O líquido cefalorraquidiano anormal foi definido por dois ou mais dos seguintes itens: nível de proteína do líquido cefalorraquidiano acima de 55 mg por decilitro, contagem de glóbulos brancos no líquido cefalorraquidiano acima de 10 por milímetro cúbico após o ajuste do líquido cefalorraquidiano hemorrágico (com margem para um glóbulo branco por 8000 eritrócitos) e nível de glicose no líquido cefalorraquidiano de 40 mg por decilitro (2,2 mmol por litro) ou menos.

1.2 Perda auditiva após meningite

Meningite bacteriana é a causa mais comum de perda auditiva neurosensorial adquirida, especialmente em crianças (Nadol; Hsu, 1991; Durisin et al., 2010; Philippon et al., 2010; Tan; D'Souza; Low, 2012; Booth et al., 2013), que podem apresentar perda auditiva neurosensorial profunda entre 2% a 5% dos

casos (Nadol; Hsu, 1991; Philippon et al., 2010), e sua apresentação pode ocorrer a partir do segundo dia da doença no sistema nervoso central (Durisin et al., 2010). Sua incidência vem diminuindo nos últimos 20 anos, após a introdução da imunização específica em crianças (Hugosson et al., 1997; Durisin et al., 2010). Mesmo assim, outras bactérias podem ser responsáveis pela infecção. Por exemplo, meningite por Hib, que também teve sua incidência reduzida após introdução da vacina conjugada Hib em mais de 98%, e continua sendo objeto de estudo devido ao grupo de pacientes imunossuprimidos (infectados pelo vírus da imunodeficiência humana ou transplantados), por exemplo (Agwu et al., 2006). A perda auditiva ocorre em 20% a 30% das crianças com meningite ocasionada por *Streptococcus pneumoniae*, aproximadamente 10% por *Neisseria meningitidis* e aproximadamente 5% por Hib (Swanson, 2015).

Está bem estabelecido que a perda auditiva neurosensorial de diversos graus pode afetar até 54% dos sobreviventes após a meningite (Smith et al., 1988; Merchant; Gopen, 1996; Swanson, 2015; Lucas; Brouwer; van de Beek, 2016; Xu et al., 2019). Alguns dos fatores de risco relatados para o desenvolvimento de perda auditiva após meningite são a infecção do sistema nervoso central, causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, hospitalização prolongada, presença de convulsões durante o quadro infeccioso e níveis de proteína elevada ou níveis de glicose reduzidos no líquido cefalorraquidiano (Kutz et al., 2006; Booth et al., 2013).

Foram propostos os mecanismos de danos ao sistema auditivo central e periférico secundários à meningite, nos quais o último é o mais comumente afetado (Nichani et al., 2011; Tokat et al., 2018). Estudos otopatológicos prévios sugerem que a perda auditiva neurosensorial após a meningite ocorre devido à disseminação da infecção para o labirinto pelas seguintes rotas (Nabili et al., 1999; Xu; Joglekar; Paparella, 2009; Nichani et al., 2011; Kaya; Paparella; Cureoglu, 2016):

- a) aqueduto coclear e modíolo da cóclea (disseminação meningogênica);
- b) suporte vascular da orelha interna (disseminação hematogênica).

Alterações auditivas secundárias à meningite podem ocorrer por três mecanismos diferentes (Raivio; Koskiniemi, 1978):

- a) labirintite purulenta (conforme disseminação dos mediadores inflamatórios e das bactérias associadas alcançando a orelha interna);
- b) perineurite do oitavo par craniano (se processo localizado no conduto auditivo interno);
- c) agressão direta ao núcleo coclear localizado no tronco encefálico ou nas vias auditivas superiores (se processo limitado ao sistema nervoso central).

Uma vez no sistema labiríntico, os produtos bacterianos e mediadores inflamatórios podem induzir labirintite grave e perturbar a barreira labirinto-sangue, resultando em perda auditiva (Juhn; Hunter; Odland, 2001; Nichani et al., 2011; Kaya; Paparella; Cureoglu, 2016; Tokat et al., 2018).

1.3 Reabilitação auditiva

Até cerca de 54% dos pacientes com histórico de infecção no sistema nervoso central poderão apresentar algum grau de perda auditiva. Até 5% dos casos apresentarão perda auditiva de grau severo ou profundo e a indicação do implante coclear se torna uma ferramenta de grande valia para a reabilitação auditiva desses pacientes (Agwu et al., 2006; Liu et al., 2015). O implante coclear é uma ferramenta eficiente para a reabilitação auditiva dos pacientes, adultos ou crianças, com perda auditiva severa a profunda, substituindo parcialmente as funções da cóclea, transformando a energia sonora em sinais elétricos (Doyle; Sininger; Starr, 1998; Ogeda; Matas, 2002; Kamakura; Nadol, 2016; Brown; Choi; Kaylie, 2018). A realização do implante coclear de forma precoce é recomendada na maioria dos pacientes com perda auditiva pós-meningite bacteriana por aumentar as chances de se obter a inserção completa dos eletrodos, evitando abordagem cirúrgica do promontório por meio de cocleostomia (Rauch et al., 1997; Liu et al., 2015).

A quantidade de corrente elétrica necessária para desencadear uma sensação auditiva é diferente em cada indivíduo e para cada eletrodo do implante coclear, pois necessita de parâmetros de estimulação elétrica muito específicos e únicos. Por isso, o processador de fala de cada usuário deve ser ajustado

individualmente, processo este chamado “programação” ou “mapeamento”, no qual são utilizados *softwares* especializados para a obtenção dos níveis psicofísicos mais adequados. Apesar de garantir a detecção de sons, mesmo em fraca intensidade e em todas as frequências, clinicamente são encontradas diferenças significativas entre os indivíduos implantados no que se refere ao desempenho em testes de percepção de fala. Assim, o desempenho do usuário pode também estar relacionado não só com a quantidade de informação detectada, mas com a maneira pela qual ela será processada e transmitida eletricamente ao sistema auditivo central e, depois, adequadamente decodificada pelo mesmo (Ferrari et al., 2004).

A impedância do eletrodo reflete toda a resistência no trajeto entre o eletrodo estimulador inserido na escala timpânica (preferencialmente pela janela redonda) e o eletrodo de retorno (que na estimulação monopolar está no próprio eletrodo e na estimulação bipolar está nos eletrodos vizinhos) (Ishai et al., 2017). Seria de se esperar que o tecido fibroso ou ósseo no interior da cóclea causasse maior resistência que a perilinfa, contribuindo para o aumento do nível de impedância. Dada a quantidade mínima de evidências com dados de impedância longitudinal, é difícil determinar a verdadeira associação entre o nível de impedância (ao longo do tempo) e o desenvolvimento de tecido fibroso ou de ossificação intracoclear.

2. Revisão de Literatura

2.1 Meningite e labirintite ossificante

As primeiras descrições científicas sobre meningite datam de 1573 por Valocher Coiter, de meningite tuberculosa por Laurent Bayle, em 1810 e meningite meningocócica epidêmica, por North em 1811 (Ruben, 2008). O fato de que a meningite bacteriana pode resultar em doença da orelha interna, resultando em comprometimento auditivo e vestibular ocorreu somente no último terço do século XIX (Ruben, 2008). A meningite que evolui para labirintite purulenta e sua perda auditiva associada foi descrita pela primeira vez por vários autores entre 1864 e 1865, mas só foi incorporada pela área da Otologia após as publicações de H. Knapp, em 1871 (Ruben, 2008). Politzer, em 1882, incluiu uma descrição mais completa dos sintomas clínicos. A rápida divulgação das novas informações médicas que ligam meningite à surdez estimulou diversos estudos epidemiológicos mais precisos sobre a surdez infantil (Ruben, 2008).

Estudos com ossos temporais humanos têm fundamentado a fisiopatologia de diversas doenças que afetam a orelha, contribuindo para o conhecimento clínico específico (Monsanto et al., 2018; Pauna et al., 2020a). Não somente o detalhe histológico bidimensional é importante para melhor compreensão do labirinto, mas sua configuração tridimensional também é significativa para entendimento de sua fisiologia (Uzun; Curthoys; Jones, 2007). As formas de detalhar as estruturas membranosas da orelha interna são por fotografia (mais antigamente por meio de ilustrações) de dissecções anatômicas ou por microscopia (ótica ou eletrônica) após processamento do material (que inclui diversas etapas, como fixação, descalcificação, cortes histológicos seriados e coloração, Figura 1) (Schuknecht, 1974).

Figura 1 - (A) Fotomicrografia de osso temporal esquerdo (H&E, 4x) com processo de labirintite ossificante no interior da cóclea (setas pretas). Nota-se que o processo se encontra limitado ao giro apical da cóclea. **(B)** Fotomicrografia de osso temporal esquerdo (H&E, 10x) com o processo de ossificação difusamente localizado em toda a cóclea (setas brancas; foto do arquivo pessoal do autor)

ACI= artéria carótida interna; **B=** bigorna; **CAI=** conduto auditivo interno; **E=** estribo; **M=** martelo; **NC=** ramo coclear do nervo vestibulococlear; **NF=** nervo facial; **NVI=** ramo vestibular inferior do nervo vestibulococlear; **V=** vestíbulo.

Descrições histopatológicas da labirintite meningogênica entre os anos de 1860 e 1990 auxiliaram na compreensão do processo pela qual as bactérias invadem a orelha interna. Os estudos do osso temporal (em modelos animais ou de seres humanos) foram uma das principais fontes de entendimento dos processos patológicos. Honda, em 1927, injetou bactérias vivas por via intracraniana de cobaias e observou os efeitos no labirinto membranoso: labirintite bacteriana aguda, hemorrágica secundária, exsudato seroso, exsudação fibrinosa serosa, supuração e necrose do labirinto membranoso após 36 horas (Ruben, 2008). A infecção bacteriana localizada nas meninges pode alcançar a cóclea através do aqueduto coclear, que liga o espaço entre as meninges e o crânio com a escala timpânica da cóclea; resultando em fibrose no lúmen coclear e subsequente labirintite ossificante (Tan; D'Souza; Low, 2012). A obliteração da escala timpânica no giro basal da cóclea é observada em até 80% dos casos de perda auditiva pós-meningite bacteriana (Philippon et al., 2010). Outro estudo documentou a distribuição de células inflamatórias (isto é, leucócitos polimorfonucleares) em 20 ossos temporais

humanos com labirintite meningogênica. As células foram confinadas, quase que exclusivamente, ao compartimento perilinfático. As escalas timpânica e vestibular foram afetadas em 100% e 50% dos ossos temporais, respectivamente (Merchant; Gopen, 1996). Estudo recente com ossos temporais de pacientes com histórico de meningite encontrou redução significativa do número de células do gânglio espiral (redução média de 45%, variando entre 25,3% e 80,9%), em comparação a ossos temporais pareados pela idade (controle) (Pauna et al., 2020a).

Labirintite ossificante de origem meningogênica é uma causa comum de perda auditiva neurossensorial adquirida profunda (Tarlow; Comis; Osborne, 1991; Rauch et al., 1997; Booth et al., 2013). A infecção do espaço subaracnóideo pode alcançar a cóclea através de três principais possíveis rotas (Philippon et al., 2010):

- a) Aqueduto coclear (o mais comum);
- b) Modíolo coclear (via conduto auditivo interno);
- c) Via disseminação hematogênica.

A labirintite ossificante é definida como uma neoformação patológica de material ósseo dentro da cápsula ótica em resposta a um processo inflamatório ou destrutivo (Xu; Joglekar; Paparella, 2009; Vashishth et al., 2018). Outras causas de neoformação óssea podem ser citadas, tais quais: trauma, infiltração por metástases tumorais, otosclerose, alergia e infecções em outras localizações do corpo, que alcançam a orelha interna pela via hematogênica (Xu; Joglekar; Paparella, 2009, Vashishth et al., 2018). A causa mais citada de labirintite ossificante é a labirintite viral ou bacteriana, embora otite média, otosclerose avançada, trauma, doenças autoimunes da orelha interna e tumores do osso temporal também possam levar à geração de tecido fibrótico e osteoneogênese (Vashishth et al., 2018).

Existem duas formas clínicas distintas de labirintite ossificante de causa timpanogênica: a) difusa, geralmente no contexto da otite média aguda; b) circunscrita, específica para a otite média crônica colesteatomatosa. Nos casos de otite média aguda complicada, a labirintite é denominada timpanogênica, pois é a consequência da disseminação direta da inflamação ou infecção bacteriana da orelha média pela janela oval ou redonda (Pont; Mazón, 2017). Existem dois tipos de labirintite difusa: serosa, também denominada aguda tóxica, geralmente reversível,

causada por uma reação inflamatória do labirinto devido à translocação de toxinas e fatores de inflamação da orelha média; e supurativa, também denominada destrutiva ou necrosante, devido à invasão dos espaços labirínticos por bactérias e células inflamatórias com pus e mediadores inflamatórios, o que geralmente resulta em destruição irreversível do labirinto e apresenta síndrome vertiginosa intensa e nistagmo ablativo ou paralítico, além de perda auditiva neurossensorial (Pont; Mazón, 2017). Já a labirintite ossificante meningogênica está relacionada com a disseminação de mediadores inflamatórios e de bactérias pelo conduto auditivo interno ou aqueduto coclear, conforme Swartz et al. (1985), que resumiram as etiologias mais comuns na gênese da labirintite ossificante (Tabela 5).

Tabela 5 - Etiologia da labirintite ossificante

Labirintite ossificante timpanogênica
Otite média crônica (com ou sem colesteatoma)
Erosão labiríntica, invasão das janelas redonda e/ou oval
Complicação pós-estapedotomia
Labirintite ossificante meningogênica
Meningite disseminada pelo conduto auditivo interno, aqueduto coclear ou aquedutos cocleares acessórios
Labirintite ossificante hematogênica
Sarampo ou caxumba
Pós-labirintectomia
Comprometimento vascular
Pós-traumática
Hemorragia na orelha interna com proliferação endosteal

O processo de evolução de neoformação óssea, consequente a um processo de labirintite purulenta, foi proposto em 1967 e consiste em três estágios (Paparella; Sugiura, 1967):

- a) Estágio agudo: caracterizado por efusão purulenta (contendo bactérias e leucócitos) que preenche os espaços perilinfáticos da cóclea, poupando o ducto coclear, seguido por formação de precipitados sero-fibrinosos;
- b) Estágio de fibrose: caracterizado por proliferação fibroblástica e de tecido de granulação dentro do espaço perilinfático e angiogênese (esse

estágio pode ser identificado depois de duas semanas do início do processo infeccioso);

- c) Estágio de ossificação: apresenta neoformação óssea, inicialmente no giro basal da cóclea cerca de dois meses após a infecção inicial.

Em 1999, essa sequência de eventos foi revisada (Nabili et al., 1999):

- a) Fase aguda inflamatória com leucócitos polimorfonucleares e necrose;
- b) Fase de recuperação com fibrose e angiogênese;
- c) Fase de deposição osteoide, provavelmente de origem de células mesenquimais indiferenciadas;
- d) Fase de mineralização, na qual o osteoide se calcifica.

Na era pré-antibiótica, eram elevadas as incidências de mastoidite e complicações intracranianas causadas por otite média, com altas taxas de mortalidade. Após a introdução de agentes antimicrobianos (Jang; Park; Wang, 2005; Pont; Mazón, 2017) e com a progressão das técnicas cirúrgicas da orelha, houve redução na incidência de 2,3% para 0,04%. Mesmo assim, apresenta prevalência geral de 0,5% a 4% (Ciorba et al., 2007), e tem a meningite como a principal complicação intracraniana (Yildirim-Baylan et al., 2014). Atualmente, as complicações intracranianas ainda representam uma situação de risco, uma vez que a taxa de mortalidade é alta, variando entre 8% e 36% (Sharma et al., 2015; Maranhão; Godofredo; Penido, 2016). Antibióticos em doses múltiplas e hidratação endovenosa por 48 a 72 horas antes de qualquer procedimento cirúrgico são importantes para controlar a infecção e melhorar o estado geral do paciente. Os antibióticos devem ser escolhidos baseados no relatório de sensibilidade à cultura da secreção (Sharma et al., 2015). Associada à antibioticoterapia, Lebel et al. (1988) relataram a eficácia da dexametasona na prevenção da surdez por meningite, estimulando o surgimento de diversos estudos sobre a resposta imune labiríntica.

A labirintite ossificante é uma complicação grave da meningite bacteriana caracterizada por destruição das estruturas da orelha interna relacionada, entre outros fatores, à remodelação óssea e atividade anormal de osteócitos (Bloch et al., 2015). Outro mecanismo associado está ligado à ação de endotoxina que atua *in*

vivo, provocando a liberação de citocinas (como fator de necrose tumoral e interleucina-I), que iniciam a resposta inflamatória. Utilizando-se de endotoxina extraída de *Escherichia coli* (026:B6) e artificialmente introduzida na perilinfa da cóclea, Tarlow; Comis; Osborne (1991) sugeriram que o local primário de lesão pelas endotoxinas bacterianas seja a topografia das células ciliadas cocleares.

Karmody (1983) demonstrou, em estudo histopatológico de ossos temporais originados de pacientes com antecedente de acometimento viral do sistema nervoso central, alterações restritas à escala média da cóclea, labirinto vestibular e conduto auditivo interno. As alterações consistiam em progressivos graus de degeneração do órgão de Corti (com redução do número de células ciliadas, especialmente as externas), retração e encapsulação precoce da membrana tectorial, degeneração da estria vascular, redução do número de células do gânglio espiral e infiltração celular do modíolo e do conduto auditivo interno. Em um estudo com cinco ossos temporais humanos acometidos por meningite pneumocócica, Igarashi et al (1974) demonstraram destruição da estria vascular e hemorragia massiva no aqueduto coclear. Além disso, muitas células inflamatórias foram vistas próximas à membrana da janela redonda ou à escala timpânica justapostas ao aqueduto coclear. Observa-se, também, uma resposta imune maciça direcionada contra as bactérias levando a danos colaterais na própria cóclea. Os achados histopatológicos mostram ruptura da barreira hemato-labiríntica, danos ao órgão de Corti e destruição de neurônios do gânglio espiral durante a fase aguda. A perda de neurônios do gânglio espiral, bem como a reorganização fibrocítica dos espaços perilinfáticos, levando à labirintite ossificante, são observadas como resíduos em longo prazo (Demel et al., 2011; Pauna et al., 2020a).

No entanto, poucos são os estudos disponíveis na literatura correlacionando o grau de perda auditiva com o grau de ossificação da cóclea devido a um quadro de labirintite ossificante secundária à meningite bacteriana. Otte, Schuknecht e Kerr (1978) e Nadol, Young e Glynn (1989) demonstraram em ossos temporais de pacientes com surdez profunda que a quantidade de gânglios espirais restantes após quadro de labirintite por meningite bacteriana era a menor. Porém, no estudo de Otte, Schuknecht e Kerr (1978), 9% dos casos apresentavam associação com otite média (crônica ou serosa), enquanto no estudo de Nadol, Young e Glynn (1989)

cerca de 28% dos casos incluídos tinham alguma descrição de labirintite viral pós-natal ou labirintite bacteriana. Nadol e Hsu (1991) observaram maior porcentagem de oclusão óssea da cóclea, quanto maior o período de surdez pós-meningite bacteriana, bem como relação inversa entre a porcentagem de oclusão óssea da cóclea e o número de gânglios espirais sobreviventes (Nadol; Hsu, 1991). Neste último estudo, os autores incluíram seis pacientes com histórico de meningite, sem alterações da orelha média compatíveis com o diagnóstico histológico de otite.

Usando um modelo bem estabelecido de meningite pneumocócica, Perny et al. (2016) investigaram sistematicamente o resultado da audição funcional e o número residual de células sensoriais da cóclea (células ciliadas e neurônios do gânglio espiral), com ênfase na distribuição tonotópica da cóclea. A infecção intracisternal de ratos recém-nascidos com concentrações crescentes de *Streptococcus pneumoniae* resultou em aumento dependente da dose nos níveis de interleucina-1 β , interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , interleucina-10 e interferon- γ no líquido cefalorraquidiano na fase aguda da infecção. A gravidade da perda auditiva em longo prazo em três semanas após a infecção, medida pelos registros auditivos da resposta do tronco cerebral, correlacionou-se à concentração inicial da bactéria e aos níveis de citocinas pró-inflamatórias determinadas na fase aguda da meningite. A histologia coclear quantitativa revelou perda significativa de neurônios do gânglio espiral e células ciliadas externas, que se correlacionaram fortemente com o nível de infecção, com os danos mais graves ocorrendo no giro basal da cóclea. As células ciliadas internas não foram afetadas significativamente em toda a cóclea. No entanto, estas sobreviventes perderam a conectividade sináptica com os neurônios do gânglio espiral.

O início da labirintite ossificante é variável e imprevisível, mas radiograficamente pode ser identificada em poucos dias e continuar por décadas; mas, geralmente, por volta de quatro semanas após o diagnóstico de meningite bacteriana (Sugiura; Paparella, 1967; Philippon et al., 2010; Durisin et al., 2010; Wasson; Briggs, 2016). A meningite bacteriana, causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, pode resultar em fibrose coclear de início rápido, evoluindo com ossificação do labirinto membranoso da orelha interna, resultando em perda auditiva neurosensorial profunda (Wasson; Briggs, 2016). Existe evidência

histopatológica e clínica que labirintite meningogênica causada por *Streptococcus pneumoniae* acarreta perda auditiva logo no início da infecção (Nabili et al., 1999). Estudo retrospectivo com 1568 casos de meningite, entre 1995 e 2005, e 59 casos submetidos a implante coclear (entre 1984 e 2005), resultou num levantamento comparando a capacidade de causar perda auditiva e ossificação coclear dos agentes etiológicos. *Neisseria meningitidis* foi encontrada em 56,9% dos casos de meningite e esteve presente em 11,4% dos casos de perda auditiva profunda que resultaram em implante coclear (incidência de perda auditiva profunda de 0,4%). O *Streptococcus pneumoniae*, no entanto, causou 41,1% dos casos de meningite, mas esteve presente em 85,7% dos casos de implante coclear (incidência de perda auditiva profunda de 4,6%). A labirintite ossificante foi mais comum após infecção por *Streptococcus pneumoniae*, sem diferença significativa entre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis* para labirintite ossificante ($p=0,45$, teste *qui-quadrado*) (Douglas; Sanli; Gibson, 2008). Em outras palavras, a meningite por *Neisseria meningitidis* apresenta risco muito baixo de perda auditiva profunda, mas a meningite por *Streptococcus pneumoniae* demonstra risco significativamente maior.

2.2 Exames de avaliação radiológica na labirintite ossificante

Importante ressaltar que o diagnóstico de meningite deve ser baseado na sintomatologia, associado a sinais clínicos e achados laboratoriais. Estes são baseados nos achados do líquido cefalorraquidiano. O exame de tomografia computadorizada é realizado previamente à punção lombar em pacientes com suspeita de aumento de pressão intracraniana ou sinais focais no exame neurológico e o uso de meio de contraste é recomendado para melhor definição de complicações intracranianas (Geyik et al., 2002).

Até 90% dos pacientes com perda auditiva severa ou profunda após quadro de meningite podem apresentar algum grau de labirintite ossificante (Nabili et al., 1999; Agwu et al., 2006; Liu et al., 2015). Por isso, exames de imagem do osso temporal são ferramentas essenciais na tentativa de compreensão da dinâmica inflamatória dentro da orelha interna (Maranhão; Godofredo; Penido, 2016).

O conhecimento pré-operatório das características anatômicas do osso temporal pode ser crítico para tomar a decisão de realizar o implante coclear, aconselhar os pais sobre riscos e resultados em longo prazo, modificar a abordagem cirúrgica e programar o dispositivo pelo audiologista (Aschendorff, 2011; Young JY; Ryan; Young NM, 2014). A tomografia computadorizada de alta resolução, que apresenta boa especificidade, porém limitada sensibilidade (Novak et al., 1990; Durisin et al., 2010), tem sido a modalidade preferida para demonstrar a labirintite ossificante ao visualizar a ossificação na cápsula ótica (Frau et al., 1994; Kutz et al., 2006; Liu et al., 2009; Warchol, 2010). A ossificação costuma ser bilateral e assimétrica e a taxa de neoformação óssea aumenta significativamente com o passar do tempo, após iniciado o processo (Green; Marion; Hinojosa, 1991; Durisin et al., 2010). Tipicamente, observam-se depósitos de alta densidade no labirinto membranoso, correspondendo à ossificação (Pont; Mazón, 2017). As alterações se iniciam, tipicamente, no giro basal da cóclea e progridem para o ápice (Green; Marion; Hinojosa, 1991). São mais comumente visualizadas na escala timpânica da cóclea que na escala vestibular (Coelho; Roland, 2012; Pont; Mazón, 2017).

Exames de tomografia computadorizada auxiliam na avaliação do labirinto ósseo enquanto os de ressonância nuclear magnética auxiliam na avaliação coclear e retrococlear (Choi; Kaylie, 2017). Do ponto de vista cirúrgico, o objetivo da imagem pré-operatória é, principalmente, identificar anormalidades anatômicas cocleares, alterações do oitavo nervo ou variações anatômicas que influenciam a candidatura, seleção da orelha, abordagem cirúrgica e o prognóstico. A tomografia computadorizada tem sido tradicionalmente a modalidade preferida para exames iniciais por imagem de candidatos ao implante coclear. A tomografia computadorizada dos ossos temporais permite avaliação detalhada da anatomia óssea da orelha interna e média, além da análise da pneumatização mastoidea e do grau de ventilação da orelha média (Young JY; Ryan; Young NM, 2014; Choi; Kaylie, 2017). No entanto, expõe os pacientes à radiação ionizante, o que é particularmente preocupante na população pediátrica vulnerável. Além disso, a tomografia computadorizada não representa diretamente o nervo coclear, apenas o canal ósseo que o contém (Young JY; Ryan; Young NM, 2014). A ressonância magnética da orelha interna permite a visualização direta dos feixes de nervos e também fornece

informações relativamente detalhadas sobre o labirinto, além de representar anormalidades na orelha interna (Young JY; Ryan; Young NM, 2014).

Para avaliar a presença de anormalidades em exames de tomografia computadorizada de alta resolução, treze crianças com quadro de perda auditiva pós-meningítica realizaram exames radiológicos e seus resultados foram correlacionados com os achados intraoperatórios no momento da cirurgia do implante coclear. Os achados da tomografia computadorizada foram normais em 23,1%, com algum grau de estenose coclear em 37,7%, com alteração do tipo fibrose em 7,7% e com ossificação coclear em 30,8%. Em quatro casos identificou-se hipertrofia óssea no nicho da janela redonda (30,8%). Nove de 10 pacientes com achados anormais tiveram implantes incompletos ou difíceis (90%) com inserções limitadas dos eletrodos. Os autores sugerem maior atenção às anormalidades otológicas sutis nos exames de tomografia computadorizada no que tange à predição de sucesso ou falha do implante coclear em crianças com surdez pós-meningítica (Johnson et al., 1995).

Estudo com exames de tomografia computadorizada de ossos temporais de 126 pacientes (95 crianças e 31 adultos), com perda auditiva neurosensorial profunda após meningite, demonstrou sinais de labirintite ossificante em 32% das crianças e 36% dos adultos (Durisin et al., 2010). Os autores observaram que o grau de ossificação da orelha interna era maior quanto maior o intervalo de tempo entre o início da meningite e o momento do exame radiológico. A ossificação bilateral foi encontrada em 67% das crianças e em 55% dos adultos. Quando essas informações foram comparadas com os achados intraoperatórios, a tomografia computadorizada mostrou especificidade de 73% e sensibilidade de 88% (Durisin et al., 2010). Estudo anterior demonstrou ossificação no giro basal da cóclea em 45% dos exames de tomografia computadorizada dos ossos temporais (sensibilidade de 50%) (Young et al., 2000). A literatura evidenciou baixa sensibilidade da tomografia computadorizada de alta resolução para detectar fases iniciais da ossificação (em torno de 50% para detectar labirintite ossificante).

Algumas classificações surgiram para orientar os otorrinolaringologistas nos casos de labirintite ossificante. Young et al. (2000) criaram uma classificação do grau

de ossificação das estruturas da orelha interna (giros basal, médio e apical da cóclea, janela redonda, vestíbulo e canais semicirculares) (Figura 2):

- a) Grau 0 se relacionava a uma imagem normal;
- b) Grau I se relacionava à esclerose sem estreitamento da luz (aumento de densidade);
- c) Grau II apresentava esclerose com estreitamento do lúmen;
- d) Grau III, com obliteração completa ou parcial do lúmen.

Figura 2 - Tomografia computadorizada de alta resolução, cortes axiais do giro basal da cóclea. **(A)** grau 0 de calcificação (normal); **(B)** grau I (esclerose sem estreitamento); **(C)** grau II (esclerose com estreitamento); **(D)** grau III (obliteração total ou parcial)

Adaptado de Young et al. (2000).

O grau de ossificação coclear afeta a técnica cirúrgica e os resultados auditivos, e pode também ser classificado de acordo com Smullen e Balkany (2005) (Tabela 6).

Tabela 6 - Escala de ossificação coclear observada em tomografia computadorizada de ossos temporais proposta por Smullen e Balkany (2005)

Local da ossificação	Classificação
Sem ossificação	0
Janela redonda	I
Porção inferior do giro basal	II
Giro basal (> 180°)	III

A labirintite ossificante é, principalmente, uma reação pós-inflamatória, e a ossificação representa o estágio final desse processo de cicatrização (Nabili et al., 1999). Um labirinto completamente mineralizado pode imitar a ausência congênita da cóclea e do vestíbulo; no entanto em contraste com pacientes com hipoplasia, aqueles com labirintite ossificante devem ter canal auditivo interno de tamanho normal, bem como ápice petroso e abertura coclear (Young JY; Ryan; Young NM, 2014).

Mais recentemente, sequências ponderadas dos exames de ressonância nuclear magnética têm demonstrado sensibilidade aumentada no diagnóstico de labirintite ossificante, presumivelmente pela identificação de fibrose intralabiríntica, que ocorre antes da ossificação (Nair; Abou-Elhamd; Hawthorne, 2000; Kopelovich et al., 2011). Com o auxílio do exame de ressonância nuclear magnética, é classificado em três estágios evolutivos: agudo, fibroso e ossificante. Na fase aguda, bactérias e leucócitos se encontram no espaço perilinfático, observando-se intenso sinal na porção membranosa da orelha interna, ponderada em T1 após injeção de gadolínio (enquanto a intensidade do sinal de fluido é normal). Se a infecção não for resolvida, a ressonância nuclear magnética mostrará um sinal reduzido (ou hipointenso) nas sequências FIESTA e T2 dentro do labirinto membranoso, geralmente observado nos estágios de fibrose (tecido de granulação consistindo em

fibroblastos e neovascularização) e ossificação (com formação óssea metaplásica) (Kopelovich et al., 2011; Booth et al., 2013; Maranhão; Godofredo; Penido, 2016; Pont; Mazón, 2017).

Particularmente, imagens ponderadas em T2 podem ajudar a detectar a presença de fibrose precoce pela ausência de líquido intracoclear, pois podem apresentar sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, na ordem de 94,1%, 87,5%, 94,1% e 87,5%, respectivamente (Isaacson et al., 2009). A fibrose não é distinguível do líquido perilinfático e endolinfático normal na tomografia computadorizada de ossos temporais (Chan et al., 2007). Assim, a ressonância nuclear magnética ponderada em T2 é considerada a modalidade de imagem de primeira linha para pacientes com suspeita de labirintite ossificante. Se os achados de imagem na ressonância nuclear magnética forem normais, geralmente não há necessidade de tomografia computadorizada. No entanto, tanto a fibrose quanto a ossificação resultam na perda da intensidade do sinal na ressonância nuclear magnética ponderada em T2. Nesses pacientes, a tomografia computadorizada de ossos temporais pode ajudar a diferenciar entre obstrução por fibrose e obstrução por ossificação (Chan et al., 2007). Além disso, fibrose densa sem calcificação substancial pode apresentar um desafio potencial para a inserção do implante (Young JY; Ryan; Young NM, 2014).

A ressonância nuclear magnética precoce com avaliação coclear adequada é essencial para todas as crianças após quadro de meningite. A tomografia computadorizada de alta resolução sozinha tem uma sensibilidade moderada de apenas 40% a 50% na detecção de fases iniciais da ossificação (Young et al., 2000; Philippon et al., 2010). Enquanto isso, a combinação de técnicas de imagem de tomografia computadorizada e de ressonância nuclear magnética na avaliação da ossificação precoce tem sensibilidade de 90% (Bettman; Bleek; Olphen, 2004; Philippon et al., 2010; Caye-Thomasen et al., 2012; Lin et al., 2014).

O exame de ressonância nuclear magnética associado à injeção de contraste com gadolínio é útil na detecção de labirintite meningítica precoce, o que pode ser útil na identificação de pacientes que poderão desenvolver perda auditiva permanente (Wasson; Briggs, 2016). Kopelovich et al (2011) demonstraram que a ressonância nuclear magnética com gadolínio era 87% sensível e 100% específica

para prever quais orelhas desenvolveriam perda auditiva neurossensorial permanente e, nos pacientes que sofreram meningite pneumocócica, a sensibilidade e a especificidade foram de 100%.

A capacidade de avaliar com precisão a presença e extensão do envolvimento coclear na ressonância nuclear magnética é importante para o diagnóstico, tempo cirúrgico e prognóstico, bem como o tipo de implante coclear a ser utilizado. Em resumo, a avaliação do espaço intracoclear com tomografia computadorizada de alta resolução e ressonância nuclear magnética ponderada em T2 de alta resolução fornece informações preciosas sobre o lúmen coclear patente ou obliterado (Karino et al., 2004; Isaacson et al., 2009; Van Loon et al., 2013). A avaliação por imagem da labirintite ossificante é essencial para o planejamento cirúrgico nos casos com indicação para implante coclear, antes que ocorra obstrução da cóclea (Young; Tan, 2010). Nesse contexto, o implante coclear realizado de forma precoce é recomendado para alcançar a inserção ideal do feixe de eletrodos e evitar a necessidade de abordagens cirúrgicas alternativas complexas e com resultados variáveis.

2.3 Perda auditiva

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que cerca de 5% da população mundial (360 milhões de pessoas) apresentam algum tipo de perda auditiva (Morton; Nance, 2006; Quaranta et al., 2015). Levando em conta apenas a população acima dos 65 anos, a perda auditiva pode ser reconhecida em até 35% das pessoas e até 50% quando se considera a população acima dos 75 anos (Gillespie et al., 2014; Tanigawa et al., 2014; Melgar-Rojas et al., 2015; Xu et al., 2016). A perda na audição pode comprometer o desenvolvimento da linguagem, fala e das habilidades cognitivas e comportamentais e cerca de 50% dos casos podem ser evitados por meio de detecção precoce (Peixoto; Chaves, 2019).

O diagnóstico precoce, a subsequente intervenção e o tratamento precoces promovem melhores resultados no desenvolvimento, mais tarde na infância (Yoshinaga-Itano et al., 1998). Como a perda auditiva pode progredir com o tempo, os programas de triagem auditiva neonatal podem perder crianças com perda

auditiva progressiva. Assim, exames repetidos em intervalos regulares são recomendados para bebês em risco. Os tratamentos médicos e de suporte da perda auditiva congênita dependem da etiologia e do tipo de perda auditiva.

2.3.1 Epidemiologia da perda auditiva

Com base nos programas de triagem auditiva neonatal, a prevalência estimada de perda auditiva bilateral é de 1,33 por 1.000 nascidos vivos nos países desenvolvidos (Morton; Nance, 2006). Em crianças em idade escolar primária, a prevalência aumenta para 2,83 por 1.000 crianças, com aumento adicional para 3,5 por 1.000 em adolescentes (Morton; Nance, 2006). Em países sem programas de triagem auditiva neonatal universal, as estimativas de prevalência variam entre 19 por 1.000 recém-nascidos na África subsaariana e até 24 por 1.000 no sul da Ásia (Korver et al., 2017). A grande diferença nas estimativas de prevalência entre países de alta e baixa renda é apenas parcialmente explicada pelo uso de diferentes métodos diagnósticos ou critérios para limiares de perdas auditivas.

2.3.2 Fatores de risco para perda auditiva

Os principais fatores de risco para perda auditiva na infância estão resumidos na Tabela 3. Uma história familiar positiva de perda auditiva congênita permanente é sugerida como fator de risco, mas apenas 1,43% das crianças com histórico familiar positivo apresentam perda auditiva (American Academy of Pediatrics; Joint Committee on Infant Hearing, 2007). A internação em unidade de terapia intensiva neonatal é um fator de risco relevante, com a prevalência de perda auditiva aumentando conforme a idade gestacional e o peso ao nascer (1,2% a 7,5% da idade gestacional de 31 semanas para 24 semanas e 1,4% para 4,8% 1.500 g até <750 g peso ao nascer) (American Academy of Pediatrics; Joint Committee on Infant Hearing, 2007). Intervenções médicas necessárias (como ventilação assistida, acesso venoso e uso de aminoglicosídeos) na unidade de terapia intensiva neonatal aumentam a probabilidade de perda auditiva. A duração da hospitalização de período maior que 12 dias e a história de tratamento por ventilação de alta

frequência também foram identificadas como fatores de risco independentes para perda auditiva nessa população.

A perda auditiva não-sindrômica é extremamente heterogênea. A perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva, responsável por 80% dos casos genéticos, é tipicamente congênita, enquanto a não-sindrômica autossômica dominante, que responde pelos 20% restantes, é frequentemente progressiva com idade mais tardia de início. Os modos de herança relacionados ao DNA mitocondrial ou ligados ao X são raros (Smith; Bale Jr; White, 2005). Embora a frequência de genes causadores varie entre diferentes populações e etnias, a causa genética mais frequente de perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva grave a profunda é uma mutação no gene da proteína $\beta 2$ da junção de gap (GJB2) (Snoeckx et al., 2005). Mutações nesse gene são responsáveis por até 50% dos casos de perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva nas populações brancas da Europa e dos Estados Unidos (Snoeckx et al., 2005).

A infecção congênita também é um importante fator de risco, destacando-se a infecção congênita por citomegalovírus (CMV) como a causa não genética mais comum da perda auditiva neurossensorial (Grosse; Ross; Dollard, 2008). Enquanto a prevalência de infecção congênita pelo CMV é de 0,58% nos países desenvolvidos, esse número aumenta para 1 a 6% nos países em desenvolvimento, com alta taxa de soroprevalência materna (Goderis et al., 2014). Por fim, uma das causas mais importantes da perda auditiva neurossensorial adquirida após o nascimento é a meningite bacteriana, que pode ter efeitos profundos na permeabilidade coclear que limitam ou impedem o implante coclear (Young JY; Ryan; Young NM, 2014). A incidência de meningite bacteriana diminuiu substancialmente nos Estados Unidos desde a implementação da vacina pneumocócica generalizada, mas continua a ser um problema desafiador quando ocorre (Young; Tan, 2010). A surdez secundária à meningite bacteriana é frequentemente associada à labirintite ossificante, um processo progressivo que pode obstruir a cóclea (Young; Tan, 2010).

Todos os fatores de risco supracitados estão incluídos em pesquisas sobre a etiologia da perda auditiva congênita ou adquirida, que dividem a causalidade entre fatores genéticos e ambientais. No entanto, na maioria dos estudos, uma causa

definitiva não pode ser identificada em uma proporção considerável de crianças com perda auditiva (Korver et al., 2011).

2.3.3 Perda auditiva pós-meningítica

As sequelas permanentes associadas à meningite bacteriana envolvem, principalmente, lesões do sistema nervoso central e acometimento das vias auditivas com perda auditiva neurossensorial de diferentes graus. A prevalência dessas sequelas varia de 5% a 30% (Hugosson et al., 1997). O impacto de outras sequelas otológicas após meningite bacteriana não é conhecido em detalhes, mas zumbido, desequilíbrio e vertigem são condições perturbadoras para alguns pacientes (Hugosson et al., 1997). A deficiência auditiva também está associada à hipoglicorraquia menor que 20 mg/dL no momento do diagnóstico (Swanson, 2015). Outras sequelas neurológicas incluem incapacidade cognitiva e de desenvolvimento, hemiparesia, quadriparesia, paralisia de nervos cranianos, epilepsia, cegueira cortical, hidrocefalia, diabetes *insipidus* e disfunção hipotalâmica (Swanson, 2015). Quanto à perda auditiva, esta já pode ser identificada após 48 horas do início do quadro infeccioso (Nabili et al., 1999).

A perda auditiva neurossensorial foi estudada em um modelo animal utilizando técnicas eletrofisiológicas e ultraestruturais. A deficiência auditiva foi monitorada por respostas auditivas evocadas do tronco cerebral e lesões estruturais concomitantes foram identificadas por microscopia eletrônica de transmissão e de varredura. A meningite foi induzida por injeção intrarraquidiana de *Escherichia coli* (cepa 2073 e tipo K-12) ou Hib em modelos animais de coelhos. Em situações com limiares audiológicos normais, o dano estrutural ao órgão de Corti era quase imperceptível. Com o aumento dos limiares auditivos, ficou evidente o dano estrutural irregular às células ciliadas, aos terminais do nervo sináptico, às células de suporte, células do gânglio espiral e células da estria vascular. As bactérias foram encontradas na escala timpânica, na membrana basilar, no órgão de Corti, na escala média, no ligamento espiral e na margem da estria vascular. Os resultados mostram que a perda auditiva está associada à invasão bacteriana e danos ao órgão de Corti

e que a causa da perda auditiva provavelmente resulta de múltiplas lesões na cóclea (Osborne et al., 1995).

2.4 Reabilitação auditiva

A literatura está repleta de estudos demonstrando que a estimulação elétrica precoce por meio de um implante coclear promove aumento nas taxas de sobrevivência de gânglios espirais modiolares, bem como previne a degeneração da via auditiva após a surdez (Philippon et al., 2010). Apesar dos benefícios decorrentes do uso do implante coclear, são vários os fatores a serem considerados como prognóstico de uma adequada reabilitação auditiva nos casos pós-meningite bacteriana, a citar: duração da perda auditiva, etiologia da perda auditiva, patência da cóclea, tipo de implante coclear, profundidade de inserção dos eletrodos durante a cirurgia, sequela no sistema nervoso central e processamento auditivo pós-implante coclear (Rauch et al., 1997; Bille; Ovesen, 2014).

Para determinar se o paciente é candidato à cirurgia exige-se uma equipe multiprofissional (médicos, enfermeiros, psicólogos, fonoaudiólogos, assistentes sociais) (Parra et al., 2001). São candidatos ao implante coclear indivíduos portadores de perda auditiva severa e/ou profunda e com grande dificuldade na discriminação vocal, que se beneficiam pouco com o uso dos aparelhos de amplificação sonora, pois dificilmente se obtém melhora significativa e simétrica dos limiares auditivos, principalmente em frequências altas (Linares; Costa Filho; Martinez, 2010).

O implante coclear representa um dos avanços tecnológicos mais significativos na área de bioengenharia. Por meio desse dispositivo eletrônico, capaz de estimular diretamente as fibras do nervo auditivo, a função sensorial do órgão da audição pode ser parcialmente substituída, permitindo aos sujeitos portadores de perda auditiva de grau severo a profundo a possibilidade de conhecer ou reconhecer o estímulo sonoro. O implante coclear é, atualmente, o dispositivo capaz de restaurar funcionalmente o sistema sensorial auditivo. Este sistema inclui uma prótese implantável de orelha interna e os seus componentes externos (processador de fala, microfone e antena transmissora). Primeiro, o equipamento recebe os sinais

acústicos captados pelo microfone e os envia para o processador de fala. O processador analisa e processa a informação, digitalizando-a de acordo com os parâmetros e estratégia de codificação de fala programada para a conversão em estímulos elétricos. Depois, a antena transmite esse sinal para o receptor interno através de radiofrequência e o implante decodifica a informação, liberando pulsos de estimulação elétrica ao feixe de eletrodos inserido na cóclea (Bento et al., 2004).

Nas últimas duas décadas, importantes avanços veem sendo descritos pela comunidade científica no que diz respeito ao desenvolvimento de dispositivos mais sofisticados e fidedignos para a reprodução do código sonoro em impulsos elétricos. A utilização do implante coclear e, quando indicado, em ambas as orelhas, bem como o desenvolvimento de estratégias de processamento de sinais capazes de beneficiar a percepção de fala em situações de ruído e a compreensão de música constituem possibilidades clínicas do cenário atual (Bento et al., 2004). Em paralelo, o desenvolvimento de um dispositivo totalmente implantável e de proteínas capazes de regenerar as células da orelha interna representam os desafios a serem investigados e alcançados por pesquisas na área. A indicação do implante coclear nesse grupo de pacientes fundamenta-se no fato de que esse dispositivo eletrônico é capaz de substituir parcialmente as funções das células sensoriais auditivas e estimular diretamente o nervo auditivo para o desenvolvimento das habilidades de audição e linguagem (Hood, 2002; Vermeire et al., 2003).

Há uma considerável variabilidade no desempenho auditivo dos usuários de implante coclear (Vermeire et al., 2003; Bento et al., 2004). Longitudinalmente, os resultados obtidos nos testes de percepção de fala têm demonstrado diferenças significativas entre os usuários, no que se refere à aquisição das habilidades auditivas e ao ritmo de desenvolvimento destas habilidades em função da idade de implantação. Tal variabilidade tem sido atribuída às características do sistema auditivo periférico e central, decorrentes do impacto da deficiência auditiva neurossensorial às estruturas neurais aferentes.

O implante coclear é um dispositivo efetivo para reabilitação auditiva de pacientes com perda auditiva severa a profunda (Kamakura; Nadol et al., 2016) e os eletrodos do componente interno são considerados biocompatíveis (Seyyedi; Nadol, 2014). Porém, a inserção cirúrgica dos eletrodos induz alterações imediatas e tardias

dentro da cóclea (Li et al., 2007; Somdas et al., 2007; Fayad; Makarem; Linthicum Jr, 2009). Alterações intracocleares imediatas são decorrentes do trauma durante a inserção (incluindo fratura da lâmina espiral óssea, ruptura da membrana basilar, dissecação do ligamento espiral e da estria vascular e injúria à parede lateral da cóclea e modíolo) (Li et al., 2007; Somdas et al., 2007). Alterações intracocleares tardias estão relacionadas ao trauma durante inserção do eletrodo e a resposta do órgão hospedeiro ao eletrodo, composta por inflamação, fibrose e neoformação óssea (Li et al., 2007; Somdas et al., 2007; Fayad; Makarem; Linthicum Jr, 2009). Os estudos histopatológicos reportaram intensa resposta fibrosa e óssea na região da cocleostomia de todos os ossos temporais analisados (Nadol; Eddington, 2004; Li et al., 2007; Somdas et al., 2007; Fayad; Makarem; Linthicum Jr, 2009). Esses estudos sugerem que a resposta imunológica (reação de corpo estranho) pode ser responsável pelos casos de falha no funcionamento do implante coclear. Li et al (2007) demonstraram que o volume intracoclear de fibrose ou neoformação óssea não se correlacionou com os índices de reconhecimento de fala. No entanto, outros estudos histopatológicos sugerem que a reação inflamatória ao redor dos eletrodos implantados na cóclea pode sim influenciar no adequado funcionamento do mesmo. Kawano et al. (1998) relataram que limiares auditivos estavam aumentados e variações dinâmicas diminuídas conforme o aumento na quantidade de fibrose ou neoformação óssea ao redor dos eletrodos. Choi e Oghalai (2005) e O'Leary et al. (2013) reportaram que a severidade da resposta imunológica no local do implante coclear pode estar negativamente associada, tanto com a performance do dispositivo como com a preservação acústica residual. Ainda, Kamakura e Nadol (2014) observaram que o índice de reconhecimento de fala estava positivamente associado com o número residual de células do gânglio espiral, mas negativamente associado à porcentagem de volume de neoformação óssea intracoclear.

As células ganglionares do nervo auditivo são consideradas os elementos que efetivamente respondem ao estímulo elétrico liberado pelo implante coclear. Como a maioria dos indivíduos é capaz de apresentar alguma sensação auditiva a partir da estimulação elétrica, a participação das células ganglionares é o fator diferencial no que se refere à habilidade do indivíduo em obter sucesso com o uso do implante coclear (Simmons et al., 1984). O número e a distribuição dessas células podem ser

evidenciados em estudos histopatológicos, que demonstram que a quantidade de células ganglionares sobreviventes e sua distribuição variam dependendo da etiologia da deficiência auditiva (Stypulkowski; van den Honert, 1984). A variabilidade de achados nos estudos *post-mortem* enfatiza a necessidade de se avaliar a funcionalidade e as propriedades neurofisiológicas das fibras neurais, que não podem ser mensuradas em tais estudos.

Como parte da avaliação de um paciente candidato ao implante coclear, frequentemente são solicitados exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética para avaliação da anatomia da orelha interna. As imagens da tomografia computadorizada fornecem visualização das estruturas ósseas, enquanto as imagens da ressonância nuclear magnética diferenciam os líquidos labirínticos e o fluido cefalorraquidiano dos tecidos moles, nervos e vasos sanguíneos do conduto auditivo interno (Jallu et al., 2015; Tamplen et al., 2016). A ossificação coclear pode ocorrer como resultado de um processo inflamatório no lúmen coclear ou até secundário à presença do feixe de eletrodos do implante coclear. Vários graus de ossificação podem ocorrer em até 10% dos pacientes implantados. Consequentemente, os resultados auditivos variam enormemente devido a fatores relacionados à ossificação: profundidade de inserção, diminuição do número de células do gânglio espiral, aumento do valor da impedânciometria e de carga dos eletrodos, assim como risco maior de extrusão dos mesmos (Vashishth et al., 2018).

A presença de fibrose ou ossificação, principalmente no giro basal da cóclea após a meningite, pode dificultar ou impossibilitar a inserção dos eletrodos do implante coclear (Philippon et al., 2010; Coelho; Roland, 2012). Uma vez que o agente infeccioso foi tratado e o paciente está neurologicamente estável, é necessária uma avaliação audiométrica para identificar os pacientes com perda auditiva neurossensorial potencialmente candidatos ao implante coclear (Wasson; Briggs, 2016).

Compreender a cronologia da neoformação óssea na labirintite ossificante é importante no planejamento cirúrgico do implante coclear. A inserção adequada dos eletrodos é difícil com a ossificação coclear. O risco de inserção parcial ou incompleta, secundária à labirintite ossificante, pode aumentar com o tempo após o

quadro infeccioso. Ou seja, quanto maior a espera após confirmação de surdez profunda pós-meningite, maior a chance de fibrose ou neoformação óssea intracoclear. Os procedimentos de *drill-out* foram desenvolvidos para permitir a inserção do implante, mas resultados menos favoráveis são mais prováveis de ocorrer com o avanço da labirintite ossificante (Nabili et al., 1999).

2.5 Implante coclear e impedância elétrica

Um fator importante relacionado ao implante coclear é que a quantidade de corrente necessária para desencadear uma sensação auditiva é diferente para cada indivíduo e para cada canal de estimulação. Desta forma, os parâmetros de estimulação elétrica no processador de fala, devem ser ajustados individualmente para se adequarem às necessidades dos usuários. Isto é feito por meio de um processo denominado “mapeamento”. Quanto mais acurado for o mapeamento, maior o potencial para o paciente atingir resultados de percepção da fala em conjunto aberto (Rance; Dowell, 1997; Shapiro, 2000). O mapeamento é realizado por um fonoaudiólogo, por meio de um sistema de programação formado por um computador conectado a uma interface específica que, por sua vez, é conectada ao processador de fala por intermédio de um cabo. Utilizando o *software* de programação, o fonoaudiólogo pode acessar a interface e enviar os sinais, em níveis precisamente determinados, para o processador de fala e, então, para o paciente (Bevilacqua; Moret, 1997).

A telemetria neural é uma medida não-invasiva e objetiva da função neural periférica e que pode ser interpretada como a onda I do potencial evocado auditivo de tronco encefálico. Tem como objetivo avaliar a integridade eletrônica do implante coclear, avaliar a excitabilidade nervosa das regiões do gânglio espiral, monitorar a resposta fisiológica ao longo do tempo após a cirurgia do implante coclear e determinar os níveis de estimulação adequados durante as sessões de programação (Tsuji, 2013).

A integridade eletrônica do implante coclear pode ser medida por meio das impedâncias dos eletrodos inseridos e representa oposição ao fluxo de corrente elétrica que passa pelos eletrodos. A impedânciometria representa a resistência

elétrica de eletrodos individuais e é definida como a razão entre a voltagem elétrica (medida entre dois eletrodos) e a intensidade de corrente (Durisin et al., 2015). O tamanho da área do eletrodo, presença de fibrose ao redor do eletrodo ou posição de contato do eletrodo podem influenciar os valores de impedânciometria (Busby; Plant; Whitford, 2002). Isso significa que altas impedâncias podem representar eletrodos partidos, sem contato com o tecido ou fora da cóclea, ou ainda, bolhas de ar inseridas inadvertidamente na cóclea durante a cirurgia. No entanto, valores de impedâncias baixas podem representar eletrodos em curto-circuito (Tsuji, 2013). Independentemente, eletrodos com valores de impedâncias alteradas não serão ativados ou utilizados nas medidas da resposta neural. A ausência de resposta neural intraoperatória não é sinônimo de falta de estimulação elétrica, entretanto existe forte evidência de que a ausência da resposta neural está relacionada a prognóstico menos favorável (Tsuji, 2013).

Por telemetria, entende-se qualquer comunicação bidirecional que permite a captação de eventos à distância. No caso do implante coclear, as mensurações de telemetria são importantes, pois permitem verificar a integridade do dispositivo interno. A telemetria de impedâncias é registrada a partir da oposição ao fluxo da corrente que vai passar em cada eletrodo. É uma avaliação da integridade e funcionalidade do implante coclear, e deve ser realizada durante a cirurgia antes de se fechar a incisão. Ela mostra se a corrente elétrica está sendo enviada adequadamente por todos os eletrodos. Durante o teste, o *software* lê automaticamente os valores de impedância obtidos em todos os eletrodos e determina quais apresentam valores de impedância dentro da normalidade e quais apresentam impedância superior ou inferior ao nível permitido (Tanamati, 2006).

O procedimento comum na programação dos implantes cocleares é a determinação da área dinâmica para estimulação elétrica, região compreendida entre a quantidade de corrente que primeiramente induz uma sensação auditiva, isto é, o limiar para a estimulação elétrica (nível T) e o nível de sensação de intensidade máxima que o paciente irá aceitar para a estimulação elétrica (nível C). Isto é feito para que o implante coclear seja programado dentro de uma extensão da *loudness* que permita que os sons de fala e outros sons sejam audíveis, mas não desconfortáveis (Roberts, 1991).

A codificação deve determinar o modo de geração de corrente nos eletrodos. O mais utilizado é o modo monopolar (Kwon; van den Honert, 2006), no qual a corrente sai de um eletrodo intracoclear e retorna por um eletrodo de referência extracoclear. Devido à distância dos eletrodos ativos em relação ao de referência extracoclear e à condutividade elétrica relativamente alta da perilinfa, ocorre dispersão significativa da corrente elétrica, o que reduz a definição espectral disponível. Este fenômeno é ilustrado na Figura 3 e consiste em um dos maiores desafios para o aprimoramento dos implantes cocleares atuais. O modo bipolar foi projetado para reduzir a dispersão de corrente e, conseqüentemente, a interação entre eletrodos. Estimulando-se a região entre dois eletrodos adjacentes, aumenta-se a focalização do estímulo. No entanto, com as tecnologias atuais, o reconhecimento da fala é relatado como igual, ou melhor, em modo monopolar, pelo qual muitos pacientes expressam preferência. Além disso, na estimulação bipolar, é necessário aplicar correntes maiores do que as do modo monopolar para produzir os mesmos limiares de audição. Devido a seu melhor desempenho, rendimento e preferência expressa por muitos pacientes, o modo monopolar é o mais empregado clinicamente (Kwon; Van Den Honert, 2006; Tefili et al., 2013).

Figura 3 - Modo de estimulação monopolar e de dispersão de corrente, conforme posição do feixe de eletrodos (se de inserção próxima à parede lateral da cóclea ou se perimodiolar)

Adaptado de Tefili et al. (2013).

A impedânciometria é um dos principais fatores responsáveis pelo consumo de energia do implante coclear. Estudo anterior investigou mudanças ao longo do tempo na impedância dos eletrodos em pacientes adultos implantados com o feixe de eletrodos do tipo perimodiolar e a relação entre essas medidas objetivas e as subjetivas (nível T e nível C). Foram avaliados 28 pacientes com valores de impedância calculados nos modos "*common ground*" (CG) e monopolar (MP1+2) para grupos de eletrodos nos giros basal, médio e apical. Os autores encontraram reduções significativas nos valores de impedância entre a ativação e o primeiro mês após a cirurgia. Os valores de impedância foram mais altos nos eletrodos do giro basal em comparação aos eletrodos dos giros médio e apical em todos os momentos do estudo. A maior impedância basal ao longo do tempo pode ser explicada pela maior proporção de tecido recém-formado nessa região. Esse comportamento ressalta a importância da persistência de fatores intracocleares na influência de parâmetros de ajuste no segmento basal (Tsuji, 2013; Leone; Mosca; Grassia, 2017).

Impedâncias acima dos valores normais sugerem a ocorrência de um circuito aberto, no qual o eletrodo pode estar vinculado a um fio quebrado, por exemplo. Impedâncias abaixo dos valores normais indicam um curto circuito, de modo que o eletrodo ou o fio condutor podem estar em contato com outro eletrodo, ou outro fio condutor (Tanamati, 2006).

A impedância está relacionada às resistências características do fluido e do tecido que envolve a cadeia de eletrodos e é um dos fatores que determinam o consumo de energia do sistema de implante coclear. A telemetria de impedâncias deve sempre ser realizada antes da telemetria de respostas neural a fim de confirmar o funcionamento adequado do receptor e do estimulador e de verificar a existência de circuito aberto ou curto circuito nos eletrodos intracocleares a partir da medida da resistência elétrica dos mesmos (Guedes et al., 2005). A telemetria de impedância verifica que o sistema está conduzindo corretamente a corrente e que não há nenhum problema que afete essa condutibilidade.

A área dinâmica é determinada por meio de medidas psicofísicas e a facilidade com a qual o fonoaudiólogo irá obter esses níveis varia de acordo com uma série de fatores como a idade cronológica, condições mentais, tempo de surdez

e outras condições de desenvolvimento do paciente (Shapiro, 2000). Em crianças pequenas ou indivíduos com outros comprometimentos associados, a obtenção da área dinâmica faz parte de um longo e complicado processo, principalmente nos períodos iniciais de uso do implante coclear. A limitada experiência auditiva que esses indivíduos tiveram antes da cirurgia do implante coclear, bem como a imaturidade cognitiva e linguística para executarem os procedimentos necessários faz com que as respostas obtidas sejam, muitas vezes, inconsistentes. Embora técnicas de condicionamento e observação comportamental possam ser utilizadas para a obtenção dos níveis T e C, infelizmente, para uma parte da população, esses valores não são obtidos de maneira fidedigna. Como resultado, esses níveis são, muitas vezes, ajustados arbitrariamente.

Recentes melhoras na tecnologia do implante coclear e os resultados de reconhecimento da fala vastamente comprovados têm levado à expansão nos critérios para seleção de candidatos à cirurgia de implante coclear, tanto no que se refere ao critério audiológico como à idade cirúrgica. Recentemente, crianças a partir de 12 meses de idade têm sido implantadas. Estudos mostram que crianças com deficiência auditiva congênita, implantadas precocemente, obtêm melhores resultados de reconhecimento de fala no silêncio e em conjunto fechado (Tyler et al., 1997; Bevilacqua, 1998).

A diminuição da idade cirúrgica faz emergir a necessidade de medidas objetivas com a finalidade de estimar os níveis psicofísicos de estimulação elétrica adequados para programar o processador de fala. Estudos têm sido desenvolvidos com os potenciais de tronco cerebral evocados eletricamente registrados em indivíduos implantados a fim de correlacionar os limiares desses potenciais com os níveis T e C (Fria; Shallop, 1989; Hodges et al., 1994). O registro dos potenciais de tronco cerebral evocados eletricamente requer o uso de eletrodos de superfície e pode ser facilmente contaminado por artefatos da atividade muscular ou interferência elétrica externa. Devido a isto, é difícil se obterem esses registros em crianças pequenas que não estejam sedadas, ou em estado de sono profundo, ou em ambientes que não sejam preparados para estarem livres de interferência (Shallop, 1997).

O reflexo estapediano tem sido também medido em resposta ao estímulo elétrico na cóclea por meio de observação direta da contração do músculo estapédio no ato cirúrgico, ou pelo uso de medidas padrões da impedância acústica na orelha contralateral à orelha implantada. Os limiares do reflexo estapediano evocados eletricamente podem ser utilizados para estimar o nível C, porém existe muita variabilidade nessas medidas, tanto intrassujeitos como interssujeitos. Além disso, estes reflexos não podem ser registrados em aproximadamente 40% da população (Spivak; Chute, 1994; Spivak et al., 1994).

A impedância do eletrodo é a primeira avaliação objetiva realizada durante o procedimento cirúrgico e no acompanhamento dos pacientes implantados na cóclea. Esta medida fornece informações sobre a integridade dos eletrodos e o ambiente intracoclear (Leone; Mosca; Grassia, 2017). A impedância do eletrodo reflete toda a resistência elétrica dos eletrodos inseridos na cóclea. Espera-se que o tecido fibroso ou ósseo, que apresentam mais resistência que o fluido perilinfático ou endolinfático, possam contribuir para o aumento do nível de impedância (Ishai et al., 2017).

Em estudo histopatológico com 12 ossos temporais humanos, originados de pacientes com implante coclear, Ishai et al. (2017) demonstraram a presença de cápsula fibrosa circundando todos os implantes analisados. Os ossos temporais com dispositivos Nucleus (Cochlear™ Corporation, Sydney, Australia) apresentaram menor espessura de cápsula fibrosa que envolvia os eletrodos, comparado aos demais (Advanced Bionics Clarion™ ou Hi Res 90K™, Santa Clarita, CA, EUA). Entre as prováveis causas dessa diferença, os autores citam: a) eletrodos Cochlear™ Nucleus 22/24 têm 22 eletrodos distribuídos em banda circular, assim a corrente elétrica se propaga de forma centrífuga. Enquanto isso, o implante da Advanced Bionics Hi Focus é constituído por 16 eletrodos desenvolvidos para o contato na face modiolar do implante, o que poderia gerar estimulação elétrica mais concentrada medialmente; b) a área da superfície de contato do feixe de eletrodos Cochlear™ é maior (0,4 a 0,6 mm²), o que resulta em densidade de carga menor. Em contraste, a área da superfície dos eletrodos AB Hi Focus é menor (0,4 mm²), o que resulta em densidade de carga maior, levando à reação inflamatória crônica (incluindo denso tecido fibroso) ao redor do feixe de eletrodos.

Sabendo que a meningite bacteriana pode acarretar diferentes graus de labirintite com neoformação óssea ou fibrose intracoclear, torna-se um desafio a reabilitação com implante coclear e os ajustes secundários. Em estudo caso-controle prévio, incluindo 35 crianças com perda auditiva após meningite, foram avaliadas as respectivas tomografias computadorizadas pré-operatórias de ossos temporais (classificadas em cócleas inalteradas, obliteradas ou calcificadas), os achados intraoperatórios e pós-operatórios, as impedâncias documentadas, a carga de estimulação e os testes auditivos. Os pacientes do grupo controle apresentaram impedância média de 6,3 k Ω . O grupo de estudo obteve média de 7,9 k Ω . Os pacientes com cócleas ossificadas apresentaram valores aumentados de 8,6 k Ω . O grupo controle alcançou entendimento monossilábico de palavras de 74% e o grupo de estudo de 58%. Pacientes com cóclea ossificada atingiram 36% (Helmstaedter et al., 2018).

A relação entre os valores de impedância e o grau de ossificação foi avaliada entre crianças usuárias de implante coclear. Quarenta e nove pacientes com surdez pós-meningítica e 43 controles foram incluídos. A tomografia computadorizada revelou algum grau de ossificação em 29% dos pacientes. As crianças do grupo que tiveram meningite apresentaram valores de impedância significativamente maiores em relação ao grupo controle (Durisin et al., 2015).

Assim, supõe-se que os valores de impedância sejam adicionalmente influenciados pelo tecido circundante e pela composição do fluido intracoclear (de Sauvage et al., 1997; Busby; Plant; Whitford, 2002; Tykocinski; Cohen; Cowan, 2005). Isso é de suma importância em pacientes e, especialmente, crianças com surdez relacionada à meningite e ao aumento do risco de obliteração ou ossificação da cóclea, onde o aumento de tecido fibroso ou ósseo na cóclea devido à inflamação pode aumentar os valores de impedância e dificultar a função adequada do implante.

3. Justificativa

A evolução dos critérios para indicação do implante coclear, desde a década de 1980, tem mostrado tendência para realização da cirurgia de forma precoce e em pacientes cada vez mais jovens. Com o aumento da população de implantados, as dificuldades se projetam no crescimento paralelo dos recursos humanos necessários para o processo de reabilitação pós-implante, bem como o controle da reabilitação realizada nas cidades de origem dos diversos pacientes, o que pode contribuir aumentando o tempo necessário para o paciente obter os resultados finais desejáveis com o implante coclear.

O fornecimento e a manutenção gratuitos do implante coclear pelo SUS (conforme Portaria nº 2.776, de 18 de dezembro de 2014) é essencial para a Atenção Especializada às Pessoas com Deficiência Auditiva. O paciente que, muitas vezes, é desprovido de condições financeiras para manter a adequada adaptação ao implante coclear, por meio das consultas de rotina para o mapeamento ou até para aquisição de outros componentes essenciais para o funcionamento do dispositivo, ressaltando a necessidade de um mecanismo com elevada eficiência, no que tange ao gasto energético e à melhora auditiva. Este aspecto social pode influenciar na decisão dos profissionais de saúde envolvidos ao fazer a escolha dos candidatos. Dessa forma, é de suma importância avaliar a progressão do gasto energético do implante coclear ao longo do tempo e suas implicações com a reabilitação auditiva.

Pesquisas que visam à caracterização da perda auditiva secundária a um quadro de meningite bacteriana, bem como a adequada reabilitação auditiva devido à correta adaptação com o implante coclear, possibilitarão a continuidade na evolução da assistência e poderão também auxiliar na elaboração de campanhas de promoção e conscientização de saúde auditiva em âmbito regional e nacional. Esperamos que a presente tese possa auxiliar a equipe multidisciplinar no processo de reabilitação auditiva conforme o volume coclear residual e tipo de programação a ser utilizado durante as sessões de mapeamento do paciente com implante coclear.

4. *Objetivos*

4.1 Objetivo geral

Avaliar se os pacientes com perda auditiva neurosensorial secundária à meningite bacteriana, que receberam o implante coclear, apresentam maior impedância do que o grupo controle, e como isso está relacionado à carga aplicada.

4.2 Objetivos específicos

1. Correlacionar as medidas de impedânciometria com o volume coclear residual e resposta auditiva após cirurgia de implante coclear.
2. Associar as medidas de impedânciometria com as variáveis: idade, sexo e tempo de privação auditiva.

Especificamente, buscou-se uma resposta para a pergunta - em que medida a ossificação da cóclea (avaliada com reconstrução volumétrica da ressonância nuclear magnética de orelha interna) e a obliteração fibrosa (determinada no intraoperatório) exercem influência sobre os padrões mostrados pelos valores de impedância e a carga elétrica dos implantes cocleares.

5. *Material e Métodos*

5.1 Considerações éticas

Todos os procedimentos que contribuem para o presente estudo estão em conformidade com os padrões éticos das diretrizes institucionais sobre experimentação em seres humanos e com a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2008. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRPFMRP-USP sob o número 62116816.2.0000.5440 (Anexo).

5.2 Características da amostra

O estudo avaliou pacientes diagnosticados com meningite e que apresentaram quadro de perda auditiva.

A faixa etária do grupo estudado (pediátrico ou adulto) foi considerada para análise dos resultados, no que tange ao tempo de evolução e à gravidade da doença. O grupo com diagnóstico de meningite, confirmado por avaliação clínica, por meio de análise do líquido cefalorraquidiano e da tomografia computadorizada de crânio também foi avaliado quanto à manifestação de diminuição da acuidade auditiva por meio de audiometria tonal, vocal ou audiometria comportamental (quando indicada), além dos exames eletrofisiológicos para análise das vias auditivas.

O grupo controle foi formado por pacientes (pediátricos ou adultos) com diagnóstico de perda auditiva idiopática, após se esgotarem os métodos diagnósticos para definição de etiologia, disponíveis no HCFMRP-USP. Outro aspecto importante analisado foi a correlação do rendimento audiológico obtido com a adaptação ao aparelho de amplificação sonora individual ou após o implante coclear (quando realizado). Essa análise tentou correlacionar quais achados clínicos ou de imagem implicam em melhor adaptação ao implante coclear.

Os pacientes que atendiam os critérios de indicação para implante coclear, conforme Diretrizes da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF, 2011), e/ou Diretrizes de Indicação do Ministério da Saúde, foram adequadamente referenciados para a cirurgia.

5.3 Procedimento

O procedimento de pesquisa se baseou em análise retrospectiva e longitudinal de prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório de Implante Coclear do HCFMRP-USP. As informações obtidas constaram de: idade, gênero, idade que apresentou meningite bacteriana, tipo de bactéria identificada por cultura (quando disponível), tempo de perda auditiva, resultados de audiograma, resposta com o aparelho de amplificação sonora individual, classificação radiológica da ossificação da cóclea, resposta com o implante coclear e variação longitudinal dos valores de impedânciometria (Apêndice A).

Os dados foram tabulados e correlacionados entre tempo de perda auditiva, resposta com aparelho de amplificação sonora individual e implante coclear; achados radiológicos pré-operatórios e resposta com reabilitação auditiva; achados audiométricos e resposta com reabilitação auditiva.

5.4 Seleção e tamanho da amostra

5.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de meningite confirmado pela associação clínica (febre, cefaleia intensa, náuseas, vômitos, rigidez de nuca, prostração, confusão mental e sinais de irritação meníngea - sinais de *Kernig* e *Brudzinski* positivos) e laboratorial (estudo do líquido cefalorraquidiano, sangue e raspado de lesões petequiais). Além da presença de meningite, os sujeitos foram avaliados quanto à redução dos limiares auditivos por meio de audiometria tonal e vocal (e tiveram o diagnóstico de hipoacusia se os limiares fossem maiores que 25 dB), ou por exames do potencial evocado do tronco encefálico e otoemissões acústicas. Ainda, os sujeitos foram avaliados por exames de imagem (tomografia computadorizada de orelhas e mastoides e ressonância nuclear magnética de orelhas, conduto auditivo interno e ângulo pontocerebelar) para confirmação da presença ou ausência de lesões na orelha média, de patência

coclear, presença de nervo vestibulo-coclear, exclusão de lesões expansivas ou presença de labirintite ossificante.

Foram incluídos pacientes com período pós-operatório de, pelo menos, um ano, para adequada avaliação das variações de impedânciometria. Verificou-se que as primeiras medidas de impedânciometria apresentaram valores aumentados em relação à impedânciometria intraoperatória (Durisin et al., 2015). Apesar disso, os valores de impedânciometria tenderam a diminuir com o tempo (Tykocinski; Cohen; Cowan, 2005). Dessa forma, foi possível avaliar os valores de impedânciometria passadas as fases de reação inflamatória secundárias ao trauma cirúrgico, que ocorrem nos períodos mais precoces após a implantação (Quesnel et al., 2016).

Desde o início do Programa de Implante Coclear no HCFMRP-USP, em 2004, foram realizadas mais de 50 cirurgias de implante coclear em pacientes com antecedente de meningite e mais de 120 cirurgias de implante coclear naqueles com diagnóstico de perda auditiva idiopática.

Todos os pacientes com hipoacusia e indicação de reabilitação auditiva foram devidamente adaptados ao aparelho de amplificação sonora individual previamente à cirurgia do implante coclear. Foram incluídos os pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear com o dispositivo da empresa Cochlear™ para uniformização dos dados de telemetria no intraoperatório e no período de seguimento pós-operatório.

5.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com antecedentes de malformação de orelha média e interna, aqueles com história prévia de trauma e fraturas no osso temporal e sujeitos com diagnóstico de doença de Paget. Também foram excluídos pacientes cujo diagnóstico de meningite tenha ocorrido por outra causa que não a de origem infecciosa, tal qual a traumática e os casos de labirintite ossificante secundárias a patologias não-infecciosas, tais quais otosclerose e trauma. Outras condições como irradiação das estruturas de cabeça e pescoço devido à lesão expansiva, ou diagnóstico de leucemia, também foram fatores de exclusão.

Não foram considerados para a análise de dados os pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear bilateral, simultânea ou sequencial. Aqueles que tiveram

o feixe de eletrodos inseridos na cóclea pela escala vestibular também foram excluídos devido ao risco de distanciamento dos eletrodos em relação ao modíolo da cóclea e consequente aumento dos níveis de estimulação elétrica do implante coclear. Foram excluídos da análise pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear com dispositivos das empresas Advanced Bionics®, Med-El™ e Oticon® (Neurelec®) devido às diferenças no número de eletrodos por feixe implantado e por diferentes tipos de estimulação intracoclear. Pacientes com inserção incompleta do arranjo de eletrodos também foram excluídos.

Foram, ainda, excluídos pacientes que não realizaram exame de ressonância nuclear magnética para a adequada visualização das estruturas de orelha interna (tais quais os nervos no conduto auditivo interno, em especial o ramo coclear do nervo vestibulo-coclear) e para a reconstrução volumétrica da cóclea e aqueles com dados incompletos em prontuário médico e com avaliação fonoaudiológica incompleta no que tange ao registro dos valores de impedânciometria durante as sessões de mapeamento.

5.5 Avaliação auditiva

5.5.1 Avaliação pré-operatória

Os pacientes incluídos no presente estudo foram submetidos a exame de audiometria em cabine com isolamento acústico adequado e audiômetros calibrados. As médias dos limiares auditivos entre 500 Hz e 4000 Hz foram calculadas para avaliação do ganho auditivo. Aqueles com perda auditiva neurosensorial de grau severo a profundo eram orientados a fazer uso do aparelho de amplificação sonora individual bilateralmente e, então, uma nova avaliação auditiva era realizada em campo aberto. Novamente, as médias dos limiares auditivos entre 500 Hz e 4000 Hz foram calculadas para avaliação auditiva. Foi considerada para análise estatística a média dos limiares auditivos somente da orelha que recebeu o implante coclear.

5.5.2 Avaliação pós-operatória

Durante as sessões de mapeamento do implante coclear, os limiares auditivos foram obtidos por meio da estimulação elétrica do dispositivo. As médias dos limiares auditivos entre 500 Hz e 4000 Hz foram calculadas mais uma vez. Foram considerados para análise os limiares obtidos nos exames realizados após um ano da cirurgia. Para avaliar o ganho auditivo proporcionado pelo implante coclear calculou-se a diferença das médias entre os limiares auditivos do período pré-operatório (sem protetização) e pós-operatório.

5.6 Imagens pré-operatórias

5.6.1 Tomografia computadorizada

A técnica radiológica de nossa instituição inclui aquisições helicoidais axiais com colimação de 0,6 mm, espessura de seção de 1 mm e reconstruções axiais e coronais ampliadas de 3 mm com o uso de um algoritmo ósseo de borda aprimorado (SOMATOM Definition Flash; Siemens, Malvern, PA).

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados conforme o protocolo realizado no Ambulatório de Implante Coclear do HCFMRP-USP para determinar o grau de ossificação da cóclea. O grau de ossificação foi avaliado usando uma escala de três pontos, com 0, indicando nenhuma ossificação, 1, ossificação que abrangeu menos de dois terços da cóclea e 2, ossificação completa da cóclea, conforme classificação proposta por Durisin et al (2015) (Figura 4). Todos os *scanners* forneceram imagens de ossos temporais em alta resolução com reconstrução e documentação.

Figura 4 - Imagem de tomografia computadorizada de ossos temporais demonstrando o labirinto e o grau de ossificação coclear. **(A)** A cóclea é normal sem sinais de ossificação. **(B)** ossificação de grau 1 com sombreamento ósseo da cóclea, afetando não mais de dois terços do lúmen. **(C)** Grau 2, isto é, ossificação completa da cóclea

Adaptado de Durisin et al. (2015).

Ainda, como forma de propor uma nova classificação para a avaliação pré-operatória e para realizar a correlação entre achados de imagem e demais variáveis presentes neste estudo, sugeriu-se a avaliação dos exames de tomografia computadorizada dos ossos temporais, de acordo com a seguinte classificação: estágio 0 (cóclea sem sinais de calcificação), estágio 1 (calcificação da janela redonda somente), estágio 2 (calcificação envolvendo janela redonda e giro basal da cóclea), estágio 3 (calcificação dos giros basal e médio), estágio 4 (calcificação dos giros médio e apical) e estágio 5 (calcificação de toda a cóclea). Os autores consideraram calcificação como qualquer alteração observada, do tipo hiperdensidade, nos exames de tomografia computadorizada na região avaliada.

5.6.2 Ressonância nuclear magnética

As imagens de ressonância magnética foram adquiridas utilizando-se dois equipamentos: 1,5 tesla (Infinion, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, EUA) e 3,0 teslas (Achieva, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, EUA). No equipamento de 1,5 tesla utilizou-se uma bobina de cabeça padrão com quatro canais de recepção. As seguintes imagens na orientação axial foram obtidas: imagem *spin*

echo ponderada em T1 (tempo de repetição/tempo ao eco, TR/TE=600/15 [ms]), imagem turbo *spin echo* ponderadas em T2 (TR/TE=3 500/120 [ms]) e imagem de inversão/recuperação com atenuação de fluídos (*FLAIR*; TR/TE=9 000/110 [ms]).

No equipamento de 3,0 teslas utilizou-se uma bobina de cabeça padrão com oito canais de recepção. Para a segmentação das cócleas, além do protocolo para crânio de rotina, foi utilizada uma imagem volumétrica descrita a seguir. As seguintes imagens foram obtidas: imagem 3D *spin echo* ponderada em T2 (T2W_DRIVE), TR/TE=913/205 [ms], espessura de corte de 0,6 mm e 0,3 mm de espaçamento entre os cortes, comprimento do *echotrain*=40, matriz de aquisição 324x304, resolução espacial intraplano 0,3x0,3 mm, largura de banda 171 KHz. As imagens foram avaliadas quanto à presença de qualquer anormalidade anatômica importante pelo radiologista e revisadas para o presente estudo.

O volume da cóclea foi calculado com a ajuda de uma estação de trabalho *on-line* utilizando o *software* gratuito 3D Slicer (versão 4.8.0). O cálculo da área de cada fatia foi realizado simplesmente desenhando as bordas das estruturas cocleares no módulo "Editor" com a ferramenta "Efeito de rastreamento de nível" (Figuras 5A e 5B e Figuras 6A e 6B). Essas medidas de área foram utilizadas para o cálculo do volume da cóclea para cada orelha. A quantificação de todos os volumes obtidos foi feita no módulo "Label Statistics".

Figura 5 - Imagens obtidas do *software* 3D *Slicer* demonstrando como a área de cada imagem de ressonância nuclear magnética de orelha interna foi definida para cálculo do volume residual da cóclea. **(A)** definição das margens da cóclea de orelha direita. **(B)** destaca-se a área da cóclea que fez parte da reconstrução volumétrica

Figura 6 - (A) Reconstrução volumétrica de cóclea, bilateral, utilizando o software 3D Slicer. Em verde, cóclea direita e em marrom, cóclea esquerda. **(B)** Corte axial demonstrando o aspecto da reconstrução volumétrica da cóclea

5.7 Implante coclear

Foram realizadas cirurgias com o Cochlear™ Nucleus Implant Contour Advance (CI24RE-CA, com 22 eletrodos intracocleares ao longo do arranjo e dois eletrodos extracocleares) ou o Cochlear™ Nucleus 24 Contour (CI24R-CS). Procurou-se utilizar a mesma técnica cirúrgica, realizando introdução manual e progressiva do feixe de eletrodos, removendo o estilete e obliterando o local de inserção dos eletrodos com músculo temporal.

5.8 Cirurgia

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e administrada anestesia geral e intubação orotraqueal. A preparação foi realizada da seguinte forma:

- antissepsia da área retroauricular com clorexidina a 2%; fixação de eletrodos para monitorização do nervo facial e administração de dois gramas de cefazolina por via intravenosa.
- Tricotomia retroauricular do lado a ser implantado, isolamento e cobertura da área retroauricular com Micropore™.
- Aplicação de anestesia tópica (xilocaína a 2% com noradrenalina; 4 mg de lidocaína / kg) na região retroauricular.
- Antissepsia adicional com clorexidina a 0,5% da área retroauricular.
- Colocação de campos estéreis, expondo área retroauricular.
- Incisão retroauricular reta de aproximadamente seis centímetros; dissecação em planos e produção de retalho em forma de cruz do músculo periósteo.
- Remoção de pequenos fragmentos da fáscia e do músculo temporal para posterior obliteração da cocleostomia.
- Mastoidectomia, expondo o canal semicircular lateral, o ramo curto da bigorna, a parede posterior do canal auditivo externo, o tegmen timpânico e o seio lateral. Uma pequena quantidade de pó de osso foi coletada para oclusão da abertura da timpanotomia posterior.

- Afinamento da parede posterior do canal auditivo externo; timpanotomia posterior poupando o suporte da bigorna (“*butress*”).
- Avaliação da janela redonda. Caso necessário, optou-se por cocleostomia de um milímetro na região anterosuperior em relação à janela redonda, nos casos de obliteração da mesma.
- Exame cuidadoso do *status* da hemostasia.
- Fixação do componente interno do implante na porção escamosa do osso temporal.
- Inserção de um eletrodo através da janela redonda ou da cocleostomia com auxílio de um microscópio e colocação do eletrodo terra na região do arco zigomático.
- Posicionamento de um enxerto muscular ao redor do eletrodo de forma a selar a cocleostomia; colocação de pó de osso para obliterar a timpanotomia posterior.
- Suturas aplicadas com Vicryl™ 3.0 para fechar os planos dos retalhos do periósteo muscular; fechamento da incisão coronal e pontos subcutâneos com nylon 4.0 no plano da pele.
- A pele foi limpa e as bandagens compressivas externas foram colocadas.
- As impedâncias dos eletrodos foram medidas.
- Imagens de raios-X com visão transorbital foram realizadas para confirmar a posição do eletrodo intracoclear.

5.9 Tipo de inserção dos eletrodos

Como rotina foi realizada mastoidectomia com timpanotomia posterior em todos os casos. Dependendo do grau de ossificação, diferentes abordagens da cóclea foram empregadas para aumentar o número de eletrodos intracocleares em contato com as estruturas da orelha interna. O grau de obliteração da cóclea também foi avaliado no intraoperatório pelo cirurgião. Se a obliteração fibrosa fosse visível, o material obliterante poderia ser removido na maioria dos casos. Depois disso, a inserção do feixe de eletrodos só poderia ser realizada se o giro basal

estivesse patente, sem que houvesse a necessidade de ampliar a cocleostomia, ou que se realizasse um procedimento tipo “*drill-out*”.

Com base nessas observações, a classificação da inserção foi realizada conforme indicado: “*janela redonda*”, na qual o feixe de eletrodos foi prontamente inserido por meio de identificação e abertura da membrana da janela redonda e sem sinais de obliteração fibrosa da cóclea; “*cocleostomia estendida*”, na qual ocorreu a obliteração fibrosa parcial do giro basal com necessidade de ampliação da janela redonda com uso de broca cirúrgica para inserção do feixe de eletrodos e “*promontorial*”, com total obliteração dos giros basal e médio da cóclea (identificados, ou não, por meio de exames de imagem) e necessidade de realizar inserção do feixe de eletrodos em região anterior à janela redonda.

5.10 Impedâncias dos eletrodos

Nos implantes cocleares Nucleus, o eletrodo 22 é o mais apical e o eletrodo 1 o mais basal. A estimulação do implante foi realizada por carga balanceada de corrente bifásica, em que as fases positiva e negativa eram equivalentes, de forma a não gerar cargas remanescentes (Figura 7A). Para fins de análise por seguimento, os valores médios foram avaliados por regiões do feixe de eletrodos da seguinte forma: basal (do eletrodo 1 ao 7); medial (do 8 ao 14) e apical (do 15 ao 22).

No início de cada sessão, as impedâncias elétricas, em $k\Omega$, e os valores subjetivos do nível T e C para cada eletrodo foram medidos. Os valores médios foram calculados para as impedâncias medidas nos modos “CG” e “MP1+2”. No modo “CG”, a impedância é medida entre um eletrodo intracoclear e todos os outros eletrodos intracocleares acoplados em paralelo; tal medida está relacionada apenas a variáveis cocleares. No modo “MP1+2”, a impedância é medida entre o eletrodo intracoclear e a soma de dois eletrodos de referência colocados um sob o músculo temporal e o outro sobre o corpo do implante no nível do osso temporal. Essa estimulação monopolar é usada como padrão em condições clínicas pela estratégia da ACE (Advanced Combination Encoder). A programação tem por objetivo estabelecer os parâmetros de estimulação elétrica para gerar boa qualidade auditiva ao paciente.

As impedâncias foram selecionadas individualmente e manualmente nos protocolos de configuração da *Cochlear Inc.* (software de programação Custom Sound e Custom Sound EP durante as medidas realizadas no intraoperatório). As medições foram realizadas para todos os eletrodos no modo “MP1+2”. Apenas os dados com latência de pelo menos um ano após o implante coclear foram incluídos para excluir as flutuações pós-operatórias da impedância após a cirurgia.

Para cada paciente e cada data de medição, os valores médios da impedância medida foram utilizados em todos os contatos dos eletrodos para se obterem níveis representativos (Figura 7B). Contatos não mencionados no protocolo de medição não foram incluídos na análise dos dados. Além disso, todos os valores de impedância que indicavam um eletrodo de implante com defeito foram excluídos do estudo. Os dados foram rigorosamente separados com referência aos parâmetros técnicos dos implantes. Os valores de impedânciometria coletados obedeciam à medida apresentada no *T0* (telemetria intraoperatória) e *T1* (telemetria após um ano da cirurgia).

Figura 7 - (A) Imagem capturada da tela inicial do *software* Custom Sound® (Cochlear Inc) para o início de sessão de mapeamento do paciente. **(B)** Imagem capturada da tela do *software* Custom Sound® durante sessão de mapeamento do implante coclear, demonstrando os modos de estimulação CG (pontos circulares azuis) e MP1+2 (asterisco verde)

5.11 Análise estatística

Os *softwares* JMP ® versão 10.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) e R versão 3.6.0 (R Core Team, Vienna, Áustria) foram empregados na análise estatística dos dados. Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados como frequência e proporções e os das variáveis quantitativas por média e desvio padrão (média $\pm$ DP) ou mediana (IIQ - intervalo interquartil) quando os dados apresentaram distribuição assimétrica, avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste Qui-quadrado nas variáveis categóricas (com o intervalo de confiança dentro de 95%) e *Mann-Whitney* nas variáveis quantitativas. O teste de *Spearman* foi utilizado para expressar a correlação entre as variáveis audiológicas e o volume coclear. Na avaliação das medidas de impedânciometria de cada eletrodo, foi utilizado o teste t de *Student* nas comparações entre grupos e teste t pareado de *Student* nas comparações entre as fases intraoperatória e um ano. O valor de p nessas comparações foi ajustado pelo método FDR (*False Discovery Rate*) devido às múltiplas comparações. A análise de variância de efeitos mistos (ANOVA) foi aplicada para avaliar as regiões dos eletrodos (Fator Região: basal, medial e apical) nas duas fases (Fator Fase: intraoperatória e um ano), entre os grupos (Fator Grupo: ID e ME) e suas interações. Adotou-se significância para $p < 0,05$.

6. *Resultados*

6.1 Característica da amostra

Foram incluídos 48 pacientes (30 [62,5%] do sexo feminino e 18 [37,5%] do sexo masculino) no presente estudo. Quatoze pacientes formaram o grupo com antecedente de meningite, seis (42,85%) do sexo feminino e oito (57,15%) do sexo masculino. O grupo com diagnóstico idiopático para a perda auditiva foi constituído por 34 pacientes, sendo 24 (70,59%) do sexo feminino e dez (29,41%) do sexo masculino. O teste de Pearson mostrou, proporcionalmente, mais mulheres no grupo de perda auditiva idiopática ($p=0,0713$).

A idade média de todos os pacientes incluídos no estudo foi de 14 ± 17 anos. A média de idade do grupo com antecedente de meningite, no momento da cirurgia de implante coclear, foi de $16,64 \pm 18,08$ anos. A média de idade do grupo com perda auditiva idiopática foi de $13,35 \pm 17,11$ anos ($p=0,73$; teste de *Mann-Whitney*). O tempo de perda auditiva, definido como intervalo entre o diagnóstico da perda auditiva e o momento da cirurgia do implante coclear foi igual entre os grupos, sendo de 2,25 [1,18 - 9,5] anos no grupo com antecedente de meningite e de 4 [3 - 8,25] anos no grupo com perda auditiva idiopática ($p=0,19$; teste de *Mann-Whitney*) (Gráfico 1). Ao considerar o tempo de perda auditiva de todos os pacientes, encontrou-se média de $7,63 \pm 9,89$ anos.

Gráfico 1 - Representação das médias dos tempos de perda auditiva (intervalo entre o diagnóstico da perda auditiva e o momento da cirurgia do implante coclear) entre o grupo de pacientes com perda auditiva idiopática e o grupo de pacientes com antecedente de meningite (em anos)

Foram incluídos 34 (70,83%) pacientes no grupo de perda auditiva pré-lingual e 14 (29,17%) no grupo de perda auditiva pós-lingual. A proporção de pacientes com perda auditiva pré-lingual ou pós-lingual foi semelhante ($p=0,1805$; teste de *Mann-Whitney*). Foram identificados oito pacientes com perda auditiva pré-lingual no grupo com antecedente de meningite e 26 no grupo de perda auditiva idiopática. Foram encontrados seis pacientes com perda auditiva pós-lingual no grupo com antecedente de meningite e oito com perda auditiva pós-lingual no grupo de perda auditiva idiopática. No geral, a média dos limiares auditivos encontrados foi de $113,88 \pm 7,82$ dB para a orelha direita (considerando os limiares dos dois grupos de pacientes implantados na orelha direita) e de $112,43 \pm 9,24$ dB para a orelha esquerda ($p=0,5807$; teste de *Mann-Whitney*). O grupo de pacientes com perda auditiva após meningite apresentou os maiores limiares auditivos (120 dB [112,75 - 120]) da orelha implantada na audiometria do período pré-operatório (pior audição) quando comparados aos limiares do grupo de perda auditiva idiopática (114,5 dB [107,75 - 118,25]; $p=0,0197$; teste de *Mann-Whitney* (Gráfico 2).

Quando comparadas as médias dos limiares por grupo de pacientes e por orelha implantada, observou-se que no grupo com antecedente de meningite, os limiares auditivos foram de $117,62 \pm 8,15$ dB para a orelha direita e $118,21 \pm 5,47$ dB para a orelha esquerda ($p=0,873$; teste de *Mann-Whitney*). Ao se compararem os limiares auditivos do grupo com perda auditiva idiopática, foram observados os valores de $112,78 \pm 7,61$ dB na orelha direita e de $110,36 \pm 9,45$ dB para a orelha esquerda ($p=0,441$; teste de *Mann-Whitney*). Quando considerada a orelha implantada, não foi encontrada diferença significativa na orelha direita ($p=0,252$; teste de *Mann-Whitney*), mas observou-se diferença significativa entre os pacientes que receberam o implante coclear na orelha esquerda ($p=0,0281$; teste de *Mann-Whitney*).

Gráfico 2 - Médias dos limiares tonais, em decibéis, obtidos no período pré-operatório entre os grupos incluídos neste estudo

No entanto, os resultados do exame audiométrico da orelha implantada mostraram que não houve diferença entre os grupos, no que tange aos limiares auditivos alcançados pelo implante coclear (mediana dos limiares auditivos no grupo

com antecedente de meningite = 33 dB [23,5 - 73,5]; mediana dos limiares auditivos no grupo idiopático = 30 dB [27 - 33]; $p=0,26$; teste de *Mann-Whitney* (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Médias dos limiares tonais, em decibéis, obtidos no período após um ano da cirurgia do implante coclear entre os grupos incluídos no presente estudo

Quanto ao ganho proporcionado pelo implante coclear, ou seja, a diferença entre os limiares de audiometria pré-operatória e pós-operatória, não houve diferenças entre os grupos (mediana do ganho auditivo no grupo com antecedente de meningite = 72,5 dB [40,19 - 77,47]; mediana do ganho auditivo no grupo idiopático = 72,92 dB [71,13 - 76,4]; $p=0,50$; teste de *Mann-Whitney*). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de perda auditiva pré-lingual ou pós-lingual quanto ao ganho proporcionado pelo implante coclear ($p=0,53$; teste de *Mann-Whitney*).

6.2 Imagens pré-operatórias

6.2.1 Tomografia computadorizada

Entre os 14 pacientes (28 orelhas) do grupo com antecedente de meningite, oito (15 orelhas ou 53,57%) apresentaram algum grau de calcificação coclear no período pré-operatório. Foram observados sinais de calcificação intracoclear, independente do critério de classificação adotado, na orelha direita em sete exames (50%) e na orelha esquerda em oito exames (57,14%). No grupo de perda auditiva idiopática, observou-se calcificação intracoclear em somente um exame de tomografia computadorizada e que afetava a orelha esquerda.

Quando consideradas as imagens em tomografias computadorizadas utilizadas no presente estudo, de acordo com Durisin et al. (2015), classificou-se a tomografia computadorizada como grau 0 (“normal”) em 13 orelhas (sete no lado direito e seis no lado esquerdo), como grau 1 em 12 orelhas (quatro no lado direito e oito no lado esquerdo) e grau 2 em três orelhas (todas no lado direito), para os pacientes com antecedente de meningite. No grupo de pacientes com perda auditiva idiopática, um único exame foi classificado como grau 2, ou seja, calcificação de toda a cóclea do lado esquerdo ($p < 0,0001$; teste de *Mann-Whitney*).

Ao se considerar a classificação proposta por este estudo, observou-se no grupo de pacientes com antecedente de meningite estágio 0 em 13 orelhas (sete no lado direito e seis no lado esquerdo), estágio 1 em quatro orelhas (todas do lado esquerdo), estágio 2 em sete orelhas (três no lado direito e quatro no lado esquerdo), estágio 3 em três orelhas (todas do lado direito) e um exame classificado como estágio 4 (na orelha direita). No grupo com perda auditiva idiopática, foi encontrado somente um exame classificado como estágio 4 (na orelha esquerda; $p < 0,0001$; teste de *Mann-Whitney*).

Na Tabela 7 estão apresentados os resultados pormenorizados da avaliação das orelhas implantadas.

Tabela 7 - Distribuição dos achados dos exames de tomografia computadorizada, de acordo com as classificações utilizadas no presente estudo, considerando apenas a orelha submetida à cirurgia do implante coclear

Orelha implantada	Grupo	Classificação de Durisin		
		0	1	2
Esquerda	Meningite	4	5	0
	Idiopático	20	0	1
Direita	Meningite	2	2	1
	Idiopático	13	0	0

		Classificação do Presente Estudo					
		0	1	2	3	4	5
Esquerda	Meningite	2	0	2	1	0	0
	Idiopático	13	0	0	0	0	0
Direita	Meningite	4	2	3	0	0	0
	Idiopático	20	0	0	0	1	0

Classificação de Durisin: 0= cóclea normal; 1= ossificação de menos de dois terços da cóclea; 2= ossificação completa da cóclea. **Classificação do Presente Estudo:** 0= cóclea sem sinais de calcificação; 1= calcificação da janela redonda somente; 2= calcificação envolvendo janela redonda e giro basal da cóclea; 3= calcificação dos giros basal e médio; 4= calcificação dos giros médio e apical; 5= calcificação de toda a cóclea.

6.2.2 Ressonância nuclear magnética

O volume coclear residual, levando em conta todas as reconstruções volumétricas, foi de $59,71 \pm 16,18 \text{ mm}^3$ na orelha direita e de $55,4 \pm 15,56 \text{ mm}^3$ na orelha esquerda. No grupo de pacientes com antecedente de meningite, o volume residual médio da cóclea da orelha direita foi de $50,07 \pm 16,18 \text{ mm}^3$ e de $46,4 \pm 14,24 \text{ mm}^3$ da cóclea da orelha esquerda. Quando realizada a reconstrução volumétrica residual da cóclea de pacientes do grupo com perda auditiva idiopática, observou-se volume de $63,69 \pm 14,35 \text{ mm}^3$ na orelha direita (com diferença significativa em relação ao mesmo lado no grupo com antecedente de meningite, $p=0,0066$; teste t de *Student*). A média do volume coclear residual da orelha esquerda no grupo com perda auditiva idiopática foi de $59,11 \pm 14,72 \text{ mm}^3$ (também com diferença significativa em relação ao grupo com perda auditiva secundária à meningite, $p=0,0086$; teste t de *Student*). O volume coclear residual da orelha

implantada foi maior no grupo de pacientes com perda auditiva idiopática, com média de $61,17 \pm 13,90 \text{ mm}^3$, em comparação aos $49,35 \pm 14,19 \text{ mm}^3$ do grupo com antecedente de meningite ($p=0,0145$; teste t de *Student*) (Gráfico 4). Considerando o lado direito como o lado implantado, a média do volume coclear residual foi de $49,34 \pm 14,79 \text{ mm}^3$ no grupo com antecedente de meningite e de $64,13 \pm 14,33 \text{ mm}^3$ no grupo com perda auditiva idiopática ($p=0,0695$; teste t de *Student*). Quando analisado o lado esquerdo como o lado implantado, encontrou-se média do volume coclear residual de $46,4 \pm 14,24 \text{ mm}^3$ no grupo com antecedente de meningite e de $59,67 \pm 14,56 \text{ mm}^3$ no grupo com perda auditiva idiopática ($p=0,0290$; teste t de *Student*).

Gráfico 4 - Médias das reconstruções do volume coclear residual entre os grupos, em mm^3

Quando avaliados os volumes dos subgrupos de perda auditiva pré-lingual ou pós-lingual, foram observadas diferenças significativas ($p=0,8685$; teste t de *Student*) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Médias das reconstruções do volume coclear residual, de acordo com o período da perda auditiva, se pré-lingual ou pós-lingual, em mm^3

Não houve correlação entre o volume coclear residual e o tempo de perda auditiva para ambos os grupos ($r=0,07$ e $p=0,6301$). Considerando o volume coclear residual e o tempo de perda auditiva do grupo de pacientes com antecedente de meningite, verificou-se $r=0,08$ e $p=0,763$. No grupo com perda auditiva idiopática o valor encontrado foi de $r=0,42$ e $p=0,8127$.

Não houve correlação entre o volume coclear residual da orelha implantada e os limiares audiométricos do período pré-operatório. Considerando o volume coclear residual e os limiares tonais do grupo de pacientes com antecedente de meningite, observou-se $r=0,19$ e $p=0,5008$. No grupo com perda auditiva idiopática, o valor encontrado foi de $r=-0,02$ e $p=0,8747$. Quando correlacionados todos os valores de volume coclear residual e de limiares audiométricos (ambos os grupos) verificou-se $r=-0,08$ e $p=0,5722$.

Entretanto, quando avaliada a correlação entre o volume coclear residual e os limiares tonais das audiometrias do período pós-operatório, encontrou-se correlação fraca somente para o grupo com perda auditiva idiopática ($r=0,39$ e $p=0,0222$). No grupo com antecedente de meningite, observou-se $r=0,07$ e $p=0,7932$. Quando

correlacionados todos os valores de volume coclear residual e de limiares audiométricos (ambos os grupos) obtiveram-se $r=-0,05$ e $p=0,6862$.

Observou-se correlação fraca entre o ganho proporcionado pelo implante coclear, ou seja, a diferença entre os limiares de audiometria pré-operatória e pós-operatória, e o volume coclear residual somente no grupo de pacientes com perda auditiva idiopática ($r=-0,38$ e $p=0,0227$). No grupo com antecedente de meningite ($r=0,08$ e $p=0,7635$). Quando correlacionados todos os valores de volume coclear residual e de limiares audiométricos (ambos os grupos) verificou-se $r=-0,04$ e $p=0,7567$.

Quando analisadas as imagens de tomografia computadorizada e do volume coclear residual (por meio do exame de ressonância nuclear magnética), não se evidenciou correlação entre os achados no grupo com antecedente de meningite ($p=0,0782$). Porém, observou-se tendência à correlação negativa, sendo que para o volume coclear residual maior, menor foi o grau de ossificação encontrado nas imagens de tomografia computadorizada.

6.3 Tipo de inserção dos eletrodos

Durante a cirurgia, no grupo com antecedente de meningite, a inserção do feixe de eletrodos foi realizada através da janela redonda em 12 (85,71%) pacientes, em um (7,14%) paciente por meio da cocleostomia estendida e em um (7,14%) por inserção promontorial. No grupo com perda auditiva idiopática, os eletrodos foram inseridos pela janela redonda em 30 (88,24%) pacientes, em um (2,94%) paciente por meio da cocleostomia estendida e em três (8,82%) pacientes por inserção promontorial ($p=0,7941$; teste do Qui-quadrado). Fato interessante ocorreu no caso cuja orelha implantada, que apresentava maior grau de ossificação pré-operatória (por meio das imagens de tomografia computadorizada, grau II - de acordo com Durisin, e estágio 4, conforme o presente estudo), recebeu os eletrodos por meio de inserção na janela redonda.

6.4 Medidas de impedânciometria

6.4.1 Terra-comum (CG)

Os dados referentes às medidas de impedânciometria dos eletrodos 1 a 22 entre os grupos com antecedente de meningite e de perda auditiva idiopática serão apresentados a seguir. Os valores em *T0* correspondem ao momento da telemetria realizada durante a cirurgia. Os valores apresentados em *T1* correspondem ao momento do mapeamento realizado no período de um ano após a cirurgia (Apêndice B). Os dados foram apresentados como média dos valores e o intervalo de confiança de 95% (Tabela 7 e Gráfico 6).

Na análise dos valores médios de impedânciometria por região (eletrodos basais de 1 a 7; eletrodos mediais de 8 a 15; e eletrodos apicais de 16 a 22), comparando os períodos intraoperatório e após um ano da cirurgia (Apêndice C), notou-se redução significativa dos valores medidos dos eletrodos das regiões mediais e apicais, quando comparados aos valores observados durante a cirurgia ($p < 0,0001$, ANOVA). Considerando a diferença dos valores de impedância de cada eletrodo posicionado na cóclea, observou-se redução significativa das impedâncias a partir do eletrodo número 11 (posicionado no grupo de eletrodos mediais) no grupo com perda auditiva idiopática, e a partir do eletrodo número 10, no grupo de com antecedente de meningite. Ainda, quanto mais em direção apical, maior a diferença entre os grupos de eletrodos.

Tabela 8 - Médias dos valores das medidas de impedânciometria, por região e por grupo, no modo “CG”

Grupo	Região	Intraoperatório		1 ano		p
		Média	DP	Média	DP	
Idiopático	1	9,9	3,7	9,5	2,1	0,5854
	2	9,8	3,6	8,0	2,5	0,0195
	3	11,2	3,9	7,1	1,6	<0,0001
Meningite	1	9,5	3,4	9,0	3,3	0,6962
	2	10,0	3,7	7,8	3,2	0,0994
	3	10,8	4,5	7,1	2,7	0,0012

1= eletrodos basais; 2= eletrodos mediais; 3= eletrodos apicais; DP= desvio-padrão; p= valor de significância.

Gráfico 6 - Representação das diferenças entre as médias dos valores de impedânciometria, no modo “CG”, obtidas no período intraoperatório e após um ano da cirurgia do implante coclear. Os valores foram divididos conforme a região e cada gráfico representa um grupo

6.4.2 Modo de estimulação (MP1+2)

A Tabela 8 mostra os dados referentes às medidas de impedânciometria dos eletrodos 1 a 22 entre os grupos de pacientes com antecedente de meningite e de perda auditiva idiopática. Os valores em *T0* correspondem ao momento da telemetria realizada durante a cirurgia (após a inserção do feixe de eletrodos na cóclea através da janela redonda ou por meio de cocleostomia). Os valores apresentados em *T1* correspondem ao momento do mapeamento realizado no período de um ano após a cirurgia (Apêndice D). Os dados são apresentados como média dos valores e o intervalo de confiança é de 95%. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mas somente tendência de diferença à medida que foram avaliados os eletrodos apicais ou mediais em relação à sua posição dentro da cóclea (Tabela 8 e Gráfico 7).

Na análise dos valores médios de impedânciometria, por região, comparando os períodos intraoperatório e após um ano da cirurgia (Apêndice E), também se verificou redução significativa dos valores medidos dos eletrodos das regiões mediais e apicais, quando comparados aos valores observados durante a cirurgia ($p < 0,0001$, ANOVA). Considerando a diferença dos valores de impedância de cada eletrodo posicionado na cóclea, verificou-se redução significativa das impedâncias a partir do eletrodo número 14 (posicionado no grupo de eletrodos mediais) no grupo com perda auditiva idiopática, e a partir do eletrodo número 13, no grupo de pacientes com antecedente de meningite. Ainda, quanto mais em direção apical, maior a diferença entre os grupos de eletrodos.

Tabela 9 - Médias dos valores das medidas de impedânciometria, por região e por grupo, no modo “MP1+2”

Grupo	Região	Intraoperatório		1 ano		p
		Média	DP	Média	DP	
Idiopático	1	10,2	3,6	10,4	2,0	0,7779
	2	10,4	3,5	9,1	2,4	0,0787
	3	11,7	3,7	8,2	1,5	<0,0001
Meningite	1	10,0	3,3	10,0	3,1	1,000
	2	10,9	3,6	9,1	3,0	0,1626
	3	11,5	4,4	8,3	2,6	0,0271

1= eletrodos basais; 2= eletrodos mediais; 3= eletrodos apicais; DP= desvio-padrão; p= valor de significância.

Gráfico 7 - Representação das diferenças entre as médias dos valores de impedânciometria, no modo “MP1+2”, obtidas no período intraoperatório e após um ano da cirurgia do implante coclear. Os valores foram divididos de acordo com a região e cada gráfico representa um grupo

Na análise dos valores de impedânciometria por região (basal, medial e apical) correlacionando com os achados de tomografia computadorizada, de acordo com a classificação de Durisin et al. (2015), ou pela classificação proposta por este estudo, não foram encontrados valores estatisticamente significativos. Ou seja, as alterações (calcificações ou fibrose) observadas nos exames de tomografia computadorizada no período pré-operatório do grupo com antecedente de meningite, não se correlacionaram com maiores valores de impedânciometria (em $k\Omega$) ao longo de um ano após a cirurgia (Apêndices F, G e H).

Por fim, a análise entre valores de impedâncias por região (basal, medial e apical), correlacionando com os valores de volume coclear residual, por meio da reconstrução volumétrica das imagens de ressonância nuclear magnética da orelha interna, não evidenciou valores estatisticamente significativos, tanto para a impedância no grupo com antecedente de meningite, quanto no grupo com perda auditiva do tipo idiopática (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Correlações entre os valores de impedânciometria e de volume coclear residual, por região e por grupo, no modo “CG”

Grupo	Região	Intraoperatório		1 ano	
		Correlação	p	Correlação	p
Idiopático	1	0,1713	0,3328	0,2816	0,1067
	2	0,2354	0,1801	0,1713	0,3328
	3	0,0652	0,7139	0,1083	0,542
Meningite	1	0,2132	0,4643	-0,2527	0,3833
	2	0,2571	0,4643	-0,1736	0,5528
	3	0,2835	0,326	0,0022	0,9941

1= eletrodos basais; 2= eletrodos mediais; 3= eletrodos apicais; p= valor de significância.

Tabela 11 - Correlações entre os valores de impedânciometria e de volume coclear residual, por região e por grupo, no modo “MP1+2”

Grupo	Região	Intraoperatório		1 ano	
		Correlação	p	Correlação	p
Idiopático	1	0,1621	0,3597	0,2688	0,1243
	2	0,2409	0,1698	0,1569	0,3755
	3	0,0435	0,8068	0,0714	0,6884
Meningite	1	0,2220	0,4456	-0,2220	0,4456
	2	0,2352	0,4183	-0,2176	0,4549
	3	0,2484	0,3919	-0,0154	0,9584

1= eletrodos basais; 2= eletrodos mediais; 3= eletrodos apicais; p= valor de significância.

7. Discussão

7.1 Limitações

Apesar de figurar como um centro de referência nacional para realização de implantes cocleares e contar com mais de 500 pacientes submetidos à cirurgia de reabilitação auditiva, houve algumas dificuldades que serão apontadas adiante. A amostra incluída para análise era relativamente pequena por diversos motivos: por se tratar de análise retrospectiva, muitas informações de prontuário se perderam ou deixaram de ser registradas, pois não era o objetivo das entrevistas ou da coleta de informações para os prontuários naquelas ocasiões. Também ocorreu grande variedade entre tempo de diagnóstico da meningite e encaminhamento para avaliação no Ambulatório de Implante Coclear do HCFMRP-USP.

Ainda, não foi possível fazer uma análise seriada dos dados de impedânciometria, pois os computadores nos quais os mapeamentos são realizados passaram por “*backup*” e muitos dados foram perdidos. Por fim, um dos objetivos do presente estudo seria correlacionar agentes etiológicos e alterações laboratoriais com os achados de volume coclear residual e impedânciometria. Porém, muitos pacientes incluídos foram diagnosticados e tratados em outras unidades de saúde e os dados de prontuário referentes aos seus respectivos diagnósticos não puderam ser obtidos.

7.1.1 Discriminação de fala

Para determinar quando os pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear obtêm o maior benefício do dispositivo, diversos estudos epidemiológicos avaliaram a performance pós-operatória comparando com informações pré-operatórias (Kraaijenga; Venick; Niparko, 2016). Duração da perda auditiva ou idade de início da surdez são alguns dos fatores com correlação consistente com a performance do dispositivo após a cirurgia, assim como os índices de discriminação de fala antes da cirurgia (Friedland et al., 2003).

Kraaijenga, Venicke Niparko (2016) avaliaram 58 pacientes com perda auditiva pré-lingual e 370 com perda auditiva pós-lingual, submetidos à cirurgia de implante coclear. Meningite foi a causa da surdez em 14% no grupo pré-lingual e

14,1% no grupo pós-lingual. Os autores realizaram análise de regressão linear para identificar fatores que pudessem influenciar os resultados do implante coclear. Para os pacientes do grupo pré-lingual, somente o índice de discriminação de fala foi o fator preditor isolado para prever adequada adaptação ao implante coclear. No grupo pós-lingual, índice de discriminação de fala pré-operatório e idade do início da surdez são considerados fatores preditores positivos, enquanto meningite e otosclerose fatores preditores negativos (Kraaijenga; Venick; Niparko, 2016). Estudos anteriores avaliaram a performance do implante coclear, comparando o índice de discriminação de fala (em conjunto aberto ou fechado) nos pacientes que tiveram meningite como etiologia da perda auditiva, comparando com um grupo com perda auditiva devido a outras etiologias. Além de observarem menor número de eletrodos ativos no grupo com antecedente de meningite, os autores encontraram piores resultados de discriminação de fala neste grupo (Brito et al., 2013; Liu et al., 2015). De forma interessante, Alshaikh et al. (2019) não detectaram diferenças significativas entre a telemetria de resposta neural e o índice de discriminação de fala ao compararem os dois grupos.

O que se discute é que pacientes com antecedente de meningite também podem obter benefício com o uso do implante coclear, mas com resultados audiológicos difíceis de serem preveistos, especialmente quando apresentam neoformação óssea no interior da cóclea. O grau de sobrevivência neural é um fator importante para a capacidade de processar estímulos de fala. Este estudo não enfatizou essa avaliação, sendo assim não seria possível correlacionar de forma adequada os valores de impedânciometria e o volume coclear residual com o índice de discriminação de fala por entender que a meningite pode afetar também os neurônios do gânglio espiral até as redes neuronais centrais. Portanto, a determinação mais precisa das estruturas neurais que podem ser estimuladas com impulsos elétricos seria bastante útil, pois se supõe que a sobrevivência de células ganglionares e outros elementos das vias auditivas centrais possa constituir uma das causas da variável performance de reconhecimento de fala encontrada entre os implantados.

Segundo a OMS, em 2018, o número de pessoas com deficiência auditiva no mundo ultrapassava 466 milhões (6,1%) da população mundial (WHO, 2018). O

Censo Brasileiro de 2010 contabilizou 9,8 milhões de brasileiros com deficiência auditiva (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2010). Um dos principais problemas decorrentes da deficiência auditiva é a diminuição da inteligibilidade da fala, impondo ao deficiente dificuldade de comunicação. A capacidade de se comunicar por meio da fala desempenha papel essencial na organização perceptual, recepção e estruturação de informações, aprendizagem e nas interações sociais do ser humano. A dificuldade na comunicação através da fala diminui significativamente sua capacidade de desenvolvimento e aprendizado (WHO, 2018), podendo levar a pessoa ao isolamento social, diminuindo sua qualidade de vida (Tefili et al., 2013; WHO, 2018). Por mais de cinco décadas, o implante coclear vem se comprovando como estratégia segura para reabilitação auditiva e continua sua evolução, no que tange o desenvolvimento tecnológico (Tokat et al., 2018). No Brasil, o SUS fornece gratuitamente uma rede de serviços credenciados para a realização da cirurgia do implante coclear unilateral desde 1999 (Tefili et al., 2013). Dados, de janeiro de 2008 a agosto de 2019, mostram que nesse período, 7432 pessoas foram implantadas no Brasil (Brasil, 2019). O valor aproximado dispendido pelo SUS para a realização de todas estas cirurgias foi de mais de trezentos e trinta milhões de reais (R\$ 330.555.874,29).

Apesar dos diversos avanços, os resultados ainda não podem ser considerados perfeitos e dependem de diversos fatores pré-operatórios, intraoperatórios ou pós-operatórios, tais como o trauma cirúrgico, número de eletrodos inseridos, duração da perda auditiva, idade durante a cirurgia, audição residual pré-operatória, nível cognitivo, suporte familiar, modo de comunicação e ambiente educacional (Tokat et al., 2018). No presente estudo, observou-se redução volumétrica da cóclea, relacionada à labirintite ossificante após um episódio de meningite bacteriana, resultando em perda auditiva (Figura 8). No entanto, não é uma tarefa fácil superar uma cóclea obliterada durante o processo de inserção e, às vezes, é impossível em uma forma avançada de ossificação coclear. Nessa forma de obliteração coclear, várias modificações precisam ser realizadas para se obter a introdução satisfatória do feixe de eletrodos. No estudo de Tokat et al. (2018), 27 pacientes com antecedente de meningite foram avaliados (14 pacientes tiveram meningite causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, cinco por *Haemophilus*

influenzae e dois por *Neisseria meningitidis*). Dos 27 pacientes, 18 tiveram inserção completa dos eletrodos do implante coclear; os nove restantes apresentaram diferentes graus de neoformação óssea coclear. Desses pacientes, cinco tiveram os eletrodos implantados após dissecação do giro basal da cóclea. Os autores relataram que, embora o espaço perilinfático possa ter sido acometido durante o episódio infeccioso (meningite), não é um processo uniforme e, diferentes partes dos giros cocleares apresentam graus variados de vulnerabilidade, mas que se concentram próximo ao giro basal da cóclea, local de abertura do aqueduto coclear, principal comunicação com o espaço meníngeo.

Figura 8 - Fotomicrografia de osso temporal direito (H&E, 10x) com processo de labirintite ossificante no interior da cóclea (cabeça de setas brancas). Observa-se intenso processo destrutivo das estruturas cocleares pela ausência do órgão de Corti e de células de suporte em todos os giros da cóclea (setas pretas; foto do arquivo pessoal do autor)

A literatura aponta que a inserção completa dos eletrodos, de maneira atraumática na escala timpânica, proporciona ótimos resultados audiológicos (Lee; Nadol Jr; Eddington, 2011; Hoskison; Mitchell; Coulson, 2017). Uma revisão sistemática envolvendo 21 estudos com 653 pacientes demonstrou inserção traumática do feixe de eletrodos em 115 (17,6%) desses pacientes. A frequência do trauma foi maior durante a inserção de eletrodos pré-curvados (31,5%). O tipo de trauma mais comum foi do eletrodo inserido na escala timpânica e na escala vestibular (71,8%). O acesso para inserção do feixe de eletrodos mais relacionado ao trauma foi a cocleostomia (44,3%) (Hoskison; Mitchell; Coulson, 2017). No entanto, sabe-se que obstruções dentro da cóclea, como neoformação óssea, otosclerose coclear, fratura do osso temporal e anomalias cocleares, podem limitar a profundidade de inserção do feixe de eletrodos. Foram avaliados quarenta ossos temporais de pacientes submetidos a implante coclear durante a vida. Obstrução óbvia por osso intracoclear ou tecido mole foi responsável por apenas seis (22%) das 27 inserções parciais. Dos 21 ossos restantes com inserções incompletas e 13 com inserções completas, a dissecação do ligamento espiral à parede coclear lateral foi o único indicador histopatológico de resistência à inserção, identificado com frequência significativamente mais alta nos ossos de inserção parcial do que em ossos de inserção completa ($p=0,003$). Dos 40 ossos temporais analisados, sete eram provenientes de pacientes com perda auditiva secundária à meningite. Desses, a cocleostomia foi necessária para inserção dos eletrodos do implante coclear em dois casos (um eletrodo foi inserido pelo giro basal e outro pelo giro médio da cóclea), ambos com inserção parcial dos eletrodos (Lee; Nadol Jr; Eddington, 2011). Na presente amostra, dos 48 pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear, 42 tiveram inserção completa do feixe de eletrodos pela janela redonda (12 deles do grupo de pacientes com antecedente de meningite e 30 do grupo com perda auditiva idiopática). Os seis pacientes restantes tiveram inserção completa do feixe de eletrodos por meio de diferentes abordagens da cóclea.

A relação entre meningite e perda auditiva neurosensorial é estudada há muito tempo. Muitos estudos histopatológicos de modelos animais e ossos temporais humanos em relação à meningite bacteriana foram realizados. Os achados histopatológicos em estudos com ossos temporais costumam apresentar: (a) células

inflamatórias no conduto auditivo interno, no modíolo e no canal de Rosenthal, se estendendo ao ligamento espiral ósseo; (b) órgão de Corti, fibras do nervo coclear e células dos gânglios espirais severamente degenerados, particularmente nos giros basal e médio. Infere-se que o modíolo e o aqueduto coclear são as principais rotas para a disseminação da infecção das meninges para a orelha interna (Kuan; Kaga; Tsuzuku, 2007). A meningite bacteriana é uma causa comum de surdez em crianças e adultos reabilitados com implante coclear. Estima-se que 5% a 24% dos casos de surdez profunda, unilateral ou bilateral, em crianças em idade escolar sejam devidos à meningite bacteriana (Nadol, 1978; Nadol; Hsu, 1991). Em uma série de 128 crianças com surdez profunda, tratadas com implante coclear, 64% delas ficaram surdas após episódio de meningite bacteriana (Luxford; House, 1985). Neste estudo verificou-se que os pacientes com perda auditiva secundária a episódio de meningite representavam 29,17% do total de pacientes submetidos ao implante coclear. Considerando a faixa etária pediátrica, os menores de 18 anos representaram 57,14% dos implantados do grupo com antecedente de meningite. Enquanto no grupo com perda auditiva idiopática, os menores de 18 anos representaram 76,47% dos implantados. Essas diferenças podem estar relacionadas aos diferentes critérios de inclusão ou exclusão considerados para o presente estudo. Importante salientar a importância da imunização no contexto da perda auditiva pós-meningite. Desde 1990, com a introdução da vacina para Hib, a incidência de meningite vem diminuindo. A partir de 2001 e 2010, com a introdução das vacinas heptavalente (PCV7) e treze-valente (PCV13), respectivamente, observou-se redução de 59% dos casos de meningite pneumocócica em crianças com menos de dois anos de idade (Swanson, 2015). Atualmente, a imunização é recomendada, não só para redução da incidência de meningite, mas para todos os pacientes com indicação de implante coclear (Bluestone, 2003; Young; Tan, 2010; Swanson, 2015).

Labirintite ossificante é um achado comum nas labirintites meningogênicas. Embora seja considerada uma contraindicação relativa ao implante coclear, vários estudos demonstram sucesso na estimulação elétrica, apesar da presença de neoformação óssea encontrada na orelha interna no momento da cirurgia, como nas séries de Balkany, Gantz e Nadol (1988) (9 pacientes entre 15 com discriminação de fala aberta alcançada) ou de Eisenberg et al. (1984) (19 pacientes entre 20

obtiveram sucesso na estimulação elétrica). O que se verifica é uma correlação negativa entre o número de anos de surdez e a contagem total de células do gânglio espiral. Também se observa correlação negativa entre o grau de oclusão óssea por labirintite ossificante e a contagem de células do gânglio espiral. Apesar de identificados diferentes graus de ossificação coclear nos exames de tomografia computadorizada, bem como diferentes localizações de ossificação, os resultados deste estudo também demonstraram adequada estimulação elétrica, com limiares auditivos semelhantes entre os dois grupos de pacientes no período pós-operatório. Como graus significativos de oclusão óssea da cóclea podem ser determinados no pré-operatório por técnicas radiográficas, é possível prever que entre os pacientes acometidos por labirintite meningogênica, aqueles com maior grau de oclusão da cóclea terão a menor contagem de células do gânglio espiral (Nadol; Hsu, 1991, Pauna et al., 2020a). Consequentemente, pior resultado auditivo com o implante coclear, sugerindo que a cirurgia seja realizada tão logo a confirmação de surdez profunda causada por meningite bacteriana.

Quanto à classificação tomográfica, os achados do presente estudo foram similares aos de Durisin et al. (2015). Maior número de referências anatômicas poderia colaborar na previsão do local ideal para abertura da cóclea (diminuindo o trauma de inserção dos eletrodos do implante coclear e, consequentemente, com melhores resultados audiométricos). Apesar de utilizar maior número de referências anatômicas para a descrição de ossificação coclear, não houve diferença quanto aos achados radiológicos e a correlação com os limiares audiométricos na presente amostra. Os resultados sugerem que ambas as classificações podem ser empregadas para a avaliação pré-operatória de pacientes com diferentes graus de ossificação coclear secundária à meningite.

7.2 Fatores que podem induzir neoformação óssea e tecido fibroso na cóclea

A inserção de um eletrodo intracoclear produz mudanças imediatas e tardias na cóclea (Somdas et al., 2007). Alterações imediatas podem surgir de trauma durante a inserção do eletrodo, por dano estrutural no local da cocleostomia e ao longo de toda trajetória do eletrodo inserido (como a parede lateral da cóclea e a

membrana basilar), ou ainda causando isquemia dos vasos sanguíneos intracocleares ou reduzindo a homeostase dos fluidos cocleares (Somdas et al., 2007; Seyyedi; Nadol, 2014). As alterações tardias surgem da resposta do hospedeiro à presença do eletrodo, que envolve uma reação tecidual que consiste em inflamação, fibrose e neoformação óssea (Somdas et al., 2007). A presença de fibrose ou neoformação óssea intracoclear pode afetar adversamente a audição residual após a introdução do implante coclear. A neoformação óssea pode ser observada logo nos primeiros milímetros do giro basal da cóclea no local da cocleostomia, geralmente paralela ao feixe de eletrodos (Somdas et al., 2007). Em um estudo com ossos temporais de cinco pacientes submetidos a implante coclear Nucleus de 22 canais, Kawano et al. (1998) observaram que os limiares auditivos para eletrodos individuais eram aumentados quanto maior a quantidade de neoformação óssea e tecido fibroso ao redor do feixe de eletrodos. Teoricamente, alterações nesses parâmetros podem afetar adversamente a percepção da fala e contribuir para a grande variação de desempenho observada nos receptores de implante coclear.

Sabe-se que os eletrodos dos implantes cocleares são biocompatíveis, porém não são bioinertes. Uma reação de corpo estranho com células gigantes e infiltrado linfocitário é comum em resposta à presença do eletrodo no lúmen coclear. A reação do corpo estranho à presença de biomateriais implantados inclui a absorção de proteína plasmática na superfície do material, seguida pela adesão de monócitos ou macrófagos e fusão de macrófagos para formar células gigantes de corpo estranho (Nadol et al., 2014; O'Malley et al., 2017).

Os mecanismos celulares que resultam em neoformação óssea intracoclear não foram completamente elucidados. O papel das citocinas inflamatórias na neoformação óssea após labirintite meningogênica bacteriana foi postulado. Essa resposta inflamatória celular parecia ser mais intensa no giro basal próximo ao local da cocleostomia, sugerindo trauma cirúrgico como evento incitante (Aminpour; Tinling; Brodie, 2005). A concentração de neoformação óssea na cocleostomia e no giro basal da cóclea corresponde aos locais de trauma na parede coclear lateral, sugerindo que o trauma no endósteo ou na parede lateral da cóclea pode ser fator na indução dessa reação tecidual (Nadol et al., 2001).

Altas impedâncias no grupo de pacientes com antecedente de meningite podem ser explicadas por alterações na superfície do eletrodo próximo ao local de inserção do dispositivo na cóclea. Sabe-se que a inserção dos eletrodos do implante coclear por meio da cocleostomia gera mudanças imediatas na cóclea, tais como trauma na parede lateral da cóclea, danos ao ligamento espiral, estria vascular, lâmina espiral, membrana basal ou modíolo (Leone; Mosca; Grassia, 2017). Mudanças tardias também relacionadas à inserção dos eletrodos do implante coclear podem estar relacionadas com fibrose, inflamação de diferentes graus e neoformação óssea (Roland; Wright, 2006). Estudos histopatológicos anteriores também demonstraram a associação de valores mais elevados de impedânciometria dos eletrodos posicionados no giro basal da cóclea com maior grau de fibrose e neoformação óssea do giro basal coclear (Fayad; Makarem; Linthicum Jr, 2009). Nadol e Eddington (2004) também descreveram maior grau de reação inflamatória próxima ao local da cocleostomia.

De acordo com Durisin et al. (2015), que avaliou retrospectivamente os prontuários de 245 pacientes pediátricos implantados entre 1996 e 2010, sendo 56 pacientes com antecedente de meningite, os valores de impedância foram maiores no grupo com antecedente de infecção do sistema nervoso central (meningite causada por pneumococo em 65% dos casos, meningococo em 20% dos casos, Hib em 10% e *Klebsiella sp.* em 5% dos casos) em relação ao grupo controle (8 k Ω no grupo com meningite e 6,8 k Ω no grupo controle, $p=0,043$). Os autores também encontraram valores de impedância maiores nos eletrodos posicionados na região basal da cóclea e não evidenciaram correlação entre o grau de ossificação pré-operatória e valores de impedância. Outro estudo mais recente demonstrou a presença de algum grau de calcificação nos exames de tomografia computadorizada de ossos temporais de 43% dos pacientes pediátricos submetidos a implante coclear por perda auditiva após episódio de meningite (Helmstaedter et al., 2018). Os autores encontraram valores de impedância maiores no grupo de pacientes com antecedente de meningite e com sinais de calcificação coclear por exame de tomografia computadorizada (8,6 k Ω). Também observaram valores aumentados no grupo de pacientes com antecedente de meningite, sem sinais de calcificação mas com sinais de fibrose coclear nos exames de imagem (8,5 k Ω) e ainda, valores

aumentados no grupo com antecedente de meningite e sem alterações nos exames de imagem (6,9 k Ω). Os valores de impedância no grupo controle foram de 6,3 k Ω , em média, com valores significativamente diferentes (Helmstaedter et al., 2018).

Os achados do presente estudo estão alinhados com os da literatura. Foram identificados níveis de impedância mais elevados nos eletrodos basais, após um ano da cirurgia para ambos os grupos e para ambas as formas de estimulação (“CG” e “MP1+2”). Como mencionado, a inserção do feixe de eletrodos produz alterações intracocleares e ao redor do feixe de eletrodos. Essas alterações parecem ser mais evidentes próximo dos eletrodos basais do implante coclear, o que justificaria maiores níveis de impedânciometria nos eletrodos basais. Clinicamente, porém, essas alterações pareceram não influenciar os limiares audiométricos (nas frequências de 500 Hz a 4000 Hz) que, pela tonotopia coclear, se localizam nas regiões médias e apicais da cóclea. Outra possibilidade que poderia justificar os valores de impedância mais elevados nos eletrodos basais é a maior distância do feixe de eletrodos em relação ao modíolo. Sabe-se que as medidas (lineares ou volumétrica) da escala timpânica e do giro basal da cóclea são maiores em relação às outras estruturas cocleares e que a membrana basilar é mais larga no giro basal da cóclea (Kuthubutheen et al., 2019). De acordo com Danielian et al. (2020), o giro basal da cóclea apresenta medidas das paredes lateral e medial (mais próximo ao modíolo) de 23,92 mm e 14,21 mm, respectivamente, enquanto que os giros médios e apicais da cóclea apresentam medidas de parede lateral de 11,11 mm e 4,49 mm, respectivamente. Recentemente, um estudo demonstrou, histopatologicamente, diferenças nas medidas de área dos giros cocleares em pacientes com histórico de meningite (Pauna et al., 2020b). Os valores, comparados às medidas de área do grupo controle, variam conforme o giro coclear estudado (maior no giro basal e menor no giro apical) e conforme o tempo de evolução da doença (pacientes que faleceram em menos de 30 dias do início da meningite tiveram valores maiores que os pacientes que sobreviveram da infecção e morreram depois do período de 30 dias), demonstrando que os fatores responsáveis pela fibrose e pela ossificação coclear continuam mesmo após o tratamento da infecção do sistema nervoso central.

7.3 Métodos possíveis para reduzir a neoformação óssea e fibrose

Além de realizar a cirurgia do implante coclear em estágios precoces após o diagnóstico de perda auditiva secundária à meningite, a técnica cirúrgica atraumática e a configuração especial dos eletrodos (eletrodos curtos, pré-curvados ou diâmetros menores na extremidade do eletrodo), alguns métodos farmacológicos também podem ser eficazes na redução da resposta inflamatória na orelha interna (Somdas et al., 2007). Além disso, demonstrou-se que a administração de esteroides diminui o dano tecidual na meningite pneumocócica experimental (Bhatt et al., 1995; Rappaport et al., 1999), e podem diminuir o desenvolvimento de labirintite ossificante secundária à labirintite bacteriana (Hartnick et al., 2001).

Em casos de calcificação coclear secundária à labirintite ossificante, uma opção válida para a tentativa de introdução do feixe de eletrodos do implante coclear é conhecida como “*drill-out*” dos giros cocleares. Na ossificação coclear parcial, uma opção tentada foi a inserção do feixe de eletrodos na escala vestibular, mas com resultados funcionais variados. Se a obliteração coclear estiver restrita ao giro basal, como ocorre com frequência (por exemplo, na surdez após meningite), a inserção do eletrodo é possível através de uma abertura apical na cóclea, chamada cocleostomia apical. Contudo, a ossificação geralmente é apenas parcial e restrita à curva basal. Isso pode ser avaliado no pré-operatório por exames de imagem. O conceito e o método de implantação da cóclea obstruída e sua subsequente aceitação progrediram rapidamente e estudos posteriores demonstraram que os benefícios podem ser obtidos com o implante coclear, independentemente da profundidade de inserção do eletrodo (Balkany, Gantz e Nadol, 1988; Kemink et al., 1992; Hartrampf et al., 1995; Kameswaran et al., 2005).

A cóclea humana mostra considerável variabilidade interindividual em tamanho e morfologia. Estudos prévios demonstraram que o volume coclear, estimado por meio de reconstrução tridimensional de exames de ressonância nuclear magnética, varia entre 50,84 mm³ e 118,54 mm³ (Kendi; Arikan; Koc, 2005; Takahashi et al., 2018). Essas diferenças podem ter implicações consideráveis para o desenvolvimento do feixe de eletrodos do implante coclear (Avci et al., 2014). Estudo de Takahashi et al (2018), envolvendo 46 pacientes submetidos a implante

coclear, e que realizaram previamente exame de ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada, mediu o comprimento e volume do ducto coclear. A associação entre preservação auditiva residual e volume coclear e comprimento do ducto coclear foi, então, examinada. O volume coclear e o comprimento do ducto coclear foram significativamente maiores em pacientes com preservação auditiva completa do que naqueles com perda auditiva. A análise de regressão logística multivariada revelou que o volume coclear maior que 71 mm^3 (*odds-ratio* = 12,2, $p=0,0094$) e o comprimento do ducto coclear maior que 34,1mm foram fatores preditivos significativos para a preservação auditiva residual. Observou-se correlação moderada ($r=0,404$, $p=0,005$) entre o volume coclear e o comprimento do ducto coclear entre os pacientes incluídos no estudo, sugerindo um fator protetor associado a fator preditivo positivo para adequada reabilitação auditiva após a cirurgia de implante coclear convencional (Takahashi et al., 2018). Outro estudo demonstrou que um ducto coclear maior, permitindo a inserção do feixe de eletrodos por mais de 500° na escala timpânica, resultou em maiores índices de reconhecimento de fala em pacientes com implante coclear MED-EL® Flex28™ (Innsbruck, Áustria) em relação aos que receberam o eletrodo MED-EL® Flexsoft™ (Flex 31, MED-EL®, Innsbruck, Áustria, $p<0,01$). Os autores, porém, não encontraram correlação entre o comprimento do ducto coclear e o grau de inserção de eletrodos, sugerindo a presença de fatores distintos do tamanho coclear e do grau de inserção dos eletrodos nos índices de reconhecimento de fala, inferindo que a distribuição tridimensional das células do gânglio espiral dentro do canal de Rosenthal possa exercer influência nos resultados (Kuthubutheen et al., 2019). Na presente amostra, também se observou correlação, embora fraca, entre o ganho proporcionado pelo implante coclear e o volume coclear residual no grupo de pacientes com perda auditiva idiopática ($r=-0,38$ e $p=0,0227$). De forma semelhante, encontrou-se correlação fraca entre o volume coclear residual e os limiares auditivos no período pós-operatório somente no grupo com perda auditiva idiopática ($r=0,39$ e $p=0,0222$).

Correlação semelhante pode ser realizada quando são considerados o volume coclear residual após quadro de labirintite ossificante e as variações da impedânciometria e a carga dos eletrodos do implante coclear. Durisin et al. (2015)

determinaram os valores de impedânciometria dos implantes cocleares de 49 crianças com surdez pós-meningítica e de 43 controles após avaliarem o grau de ossificação coclear por meio de exames de tomografia computadorizada. Os autores encontraram algum grau de ossificação coclear em 29% dos exames de tomografia computadorizada. Também observaram valores médios de impedânciometria mais elevados no grupo de crianças com antecedente de meningite. Resultados semelhantes foram detectados pelo grupo de Hannover, com aumento do valor de impedânciometria e de carga dos eletrodos no grupo de pacientes com antecedente de meningite (Helmstaedter et al., 2018). No presente estudo, foi observado algum grau de ossificação coclear em nove exames de tomografia computadorizada (oito no grupo de pacientes com antecedente de meningite e somente um no grupo com perda auditiva idiopática). No entanto, não foi encontrada diferença nos valores de impedância elétrica entre os grupos analisados.

Quanto à variação de impedânciometria, estudo anterior encontrou reduções significativas nos valores de impedânciometria entre a ativação do dispositivo e o primeiro mês. Valores mais altos de impedância nos eletrodos localizados no giro basal da cóclea foram encontrados. A maior impedância basal ao longo do tempo pode ser explicada pela maior proporção de tecido recém-formado nessa região (Leone; Mosca; Grassia, 2017). Ainda, demonstrou-se que as principais mudanças nos valores de impedância ocorrem entre 8 e 15 mm da janela redonda (local de inserção dos eletrodos do implante coclear (Leone; Mosca; Grassia, 2017). No presente estudo, os valores mais elevados de impedânciometria na região basal da cóclea poderiam ser explicados por fatores intracocleares consistentes com a presença de material cicatricial. Assim como Leone, Mosca e Grassia (2017) encontraram diferentes valores de impedânciometria nos primeiros seis meses após a cirurgia, Molisz et al. (2015) demonstraram aumento dos valores de impedânciometria na região basal da cóclea e diminuição desses valores nos giros médio e apical, com posterior estabilização após o sexto mês pós-operatório. Durisin et al (2015) relataram relação direta entre o grau de ossificação coclear e valores aumentados de impedânciometria no grupo de pacientes com perda auditiva secundária à meningite em relação ao grupo controle, os autores reportaram que os achados poderiam estar relacionados à fibrose ou neoformação óssea

(especialmente no giro basal da cóclea), levando ao aumento da resistência elétrica, refletindo em elevados valores de impedânciometria.

A obliteração da janela redonda, levando à necessidade de cocleostomia para a inserção dos eletrodos do implante coclear, também não foi correlacionada com os achados pré-operatórios de ossificação à tomografia computadorizada. De forma semelhante, Durisin et al. (2015) não encontraram essa correlação, entretanto evidenciaram associação entre grau de obliteração da janela redonda e valores de impedânciometria.

8. Conclusões

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

- Os pacientes com implante coclear por surdez relacionada à meningite exibem impedâncias com comportamento semelhante às daquelas do grupo com perda auditiva idiopática, mesmo na região do giro basal, independentemente do grau de ossificação coclear, para os eletrodos estudados.
- Houve fraca correlação entre o volume coclear residual e os limiares auditivos no período pós-operatório somente no grupo de pacientes com perda auditiva idiopática.
- Não foi possível correlacionar de forma adequada os valores de impedância e o volume coclear residual com o índice de discriminação de fala, pois a meningite poderia ter afetado também os neurônios do gânglio espiral ou as vias auditivas centrais, comprometendo a discriminação de fala.
- Não houve associação entre as medidas da impedância com outras variáveis, como idade, sexo e tempo de privação auditiva com os eletrodos avaliados.
- Níveis de impedância mais elevados foram encontrados nos eletrodos basais após um ano da cirurgia para ambos os grupos e para ambas as formas de estimulação (“CG” e “MP1+2”).

9. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Agwu AG et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* meningitis complicated by hearing loss in a 9-year-old HIV-infected boy. *AIDS Patient Care STD*. 2006;20(8):531-5.

Alshaikh M et al. A comparison of surgical auditory nerve response and speech outcomes in patients with post-meningitic deafness and without cochlear osteogenesis who underwent cochlear implantation. *Cureus*. 2019;11(9):e5650.

American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.

Aminpour S, Tinling SP, Brodie HA. Role of tumor necrosis factor-alpha in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *OtolNeurotol*. 2005;26(4):602-9.

Aschendorff A. Imaging in cochlear implant patients. *Laryngorhinootologie*. 2011;90(suppl 1):S16-S21.

ABORL-CCF (Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial). Critérios de indicação para Implante Coclear [Internet]. São Paulo: 2011. Disponível em: https://www.aborlccf.org.br/imageBank/DIRETRIZES_PUBLICACAO%20SITE.pdf. Acesso em 14 nov 2019.

Avci E et al. Variations in microanatomy of the human cochlea. *J Comp Neurol*. 2014;522(14):3245-61.

Balkany T, Gantz B, Nadol J. Multichannel cochlear implants in partially ossified cochleas. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1988;135:3-7.

Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004;363:1127-37.

Bento RF et al. Resultados auditivos com o implante coclear multicanal em pacientes submetidos a cirurgia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(5):632-7.

Bettman R, Bleek E, Olphen A. MRI versus CT in assessment of cochlear patency in cochlear implant candidates. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(5):577-81.

Bevilacqua MC, Moret ALM. Reabilitação e implante coclear. In: Lopes Filho O. (ed.). *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997. p. 401-14.

Bevilacqua MC. Implante coclear multicanal: uma alternativa na habilitação de crianças surdas. 1998. 115p. (Tese de Livre Docência - Faculdade de Odontologia de Bauru Universidade de São Paulo). Bauru; 1998.

Bhatt SM et al. The impact of dexamethasone on hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(2):93-6.

Bille J, Ovesen T. Cochlear implant after bacterial meningitis. *Pediatr Int*. 2014;56(3):400-5.

Bloch SL et al. Labyrinthitis ossificans: On the mechanism of perilyabyrinthine bone remodeling. *Ann OtolRhinolLaryngol*. 2015;124(8):649-654.

Bluestone CD. Bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1772-3.

Booth TN et al. High-resolution 3-D T2-weighted imaging in the diagnosis of labyrinthitis ossificans: emphasis on subtle cochlear involvement. *Pediatr Radiol*. 2013;43(12):1584-90.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações da saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

Brito R et al. Cochlear implants and bacterial meningitis: A speech recognition study in paired samples. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013;17(1):57-61.

Brown CS, Choi KJ, Kaylie DM. Preoperative imaging findings and cost in adults with postlingual deafness prior to cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(4):270-427.

Busby PA, Plant KL, Whitford LA. Electrode impedance in adults and children using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Cochlear Implants Int*. 2002;3(2):87-103.

Caye-Thomasen P et al. Cochlear ossification in patients with profound hearing loss following bacterial meningitis. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(7):720-5.

Chan CC et al. Advancement in post-meningitic lateral semicircular canal labyrinthitis ossificans. *J Laryngol Otol*. 2007;121(2):105-9.

Choi CH, Oghalai JS. Predicting the effect of post-implant cochlear fibrosis on residual hearing. *Hear Res*. 2005;205(1-2):193-200.

Choi KJ, Kaylie DM. What is the role of preoperative imaging for cochlear implants in adults with postlingual deafness? *Laryngoscope*. 2017;127(2):287-8.

Ciorba A et al. Pneumoencephalus and meningitis as a complication of acute otitis media: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007;27:87-9.

Coelho DH, Roland JT. Implanting obstructed and malformed cochleae. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45:91-110.

Danielian A et al. Morphometric linear and angular measurements of the human cochlea in implant patients using 3-dimensional reconstruction. *Hear Res*. 2020;386:107874.

Demel C et al. Reduced spiral ganglion neuronal loss by adjunctive neurotrophin-3 in experimental pneumococcal meningitis. *J Neuroinflammation*. 2011;8(1):7.

De Sauvage RC et al. Electrical and physiological changes during short-term and chronic electrical stimulation of the normal cochlea. *Hear Res*. 1997;110(1-2):119-34.

Douglas AS, Sanli H, Gibson WPR. Meningitis resulting in hearing loss and labyrinthitis ossificans - Does the causative organism matter? *Cochlear Implants Int*. 2008;9(2):90-6.

Doyle KJ, Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy in childhood. *Laryngoscope*. 1998;108(9):1374-7.

Durisin M et al. Cochlear osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. *OtolNeurotol*. 2010;31(7):1072-8.

Durisin M et al. Cochlear implantation in children with bacterial meningitic deafness: The influence of the degree of ossification and obliteration on impedance and charge of the implant. *Cochlear Implants Int*. 2015;16(3):147-58.

Eisenberg LS et al. Electrical stimulation of the auditory system in children deafened by meningitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984;92(6):700-5.

Fayad JN, Makarem AO, Linthicum Jr FH. Histopathologic assessment of fibrosis and new bone formation in implanted human temporal bones using 3D reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(2):247-52.

Ferrari DV et al. A telemetria de respostas neurais no sistema de implante coclear Nucleus 24: Revisão da literatura. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2004;70(1):112-8.

Frau GN et al. High-resolution computed tomography in the evaluation of cochlear patency in implant candidates: a comparison with surgical findings. *J Laryngol Otol*. 1994;108(9):743-8.

Fria TJ, Shallop JK. Application of evoked potential audiometry to children with cochlear implants. In: Owens E, Kessler DK. *Cochlear implants in young deaf children*. Boston: College-Hill; 1989. p. 71-80.

Friedland DR, Venick HS, Niparko JK. Choice of ear for cochlear implantation: The effect of history and residual hearing on predicted postoperative performance. *Otol Neurotol*. 2003;24(4):582-9.

Geyik MF et al. Acute bacterial meningitis as a complication of otitis media and related mortality factors. *Yonsei Med J*. 2002;43(5):573-8.

Gillespie LN et al. Treating hearing disorders with cell and gene therapy. *J Neural Eng*. 2014;11(6):1-12.

Goderis J et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82.

Green JD Jr, Marion MS, Hinojosa R. Labyrinthitis ossificans: histopathologic consideration for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104(3):320-6.

Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol*. 2008;41(2):57-62.

Guedes MC et al. Telemetria de resposta neural intra-operatória em usuários de implante coclear. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71(5):660-7.

Hartnick CJ et al. Preventing labyrinthitis ossificans: The role of steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(2):180-3.

Hartrampf R et al. Insertion depth of the Nucleus electrode array and relative performance. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 1995;166:277-280.

Helmstaedter V et al. Cochlear implantation in children with meningitis related deafness: The influence of electrode impedance and implant charge on auditory performance - A case control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;113:102-9.

Hodges AV et al. Electric auditory brain-stem responses in Nucleus multichannel cochlear implant users. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(10):1093-9.

Hood LJ. Suppression of otoacoustic emissions in normal individuals and in patients with auditory disorders. In: Robinetti MS, Gattke TJ. (eds.). *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. 2ª Ed. New York: Ed Thieme, 2002. p. 325-47.

Hoskison E, Mitchell S, Coulson C. Systematic review: Radiological and histological evidence of cochlear implant insertion trauma in adult patients. *Cochlear Implants Int*. 2017;18(4):192-7.

Hugosson S et al. Audiovestibular and neuropsychological outcome of adults who had recovered from childhood bacterial meningitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;42(2):149-67.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo demográfico 2010: Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_religiao_deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia_tab_xls.shtm. Acesso em 2 nov 2019.

Igarashi M et al. Temporal bone findings in pneumococcal meningitis. *Arch Otolaryngol*. 1974;99:79-83.

Isaacson B et al. Labyrinthitis ossificans: How accurate is MRI in predicting cochlear obstruction? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(5):692-6.

Ishai R et al. The pattern and degree of capsular fibrous sheaths surrounding cochlear electrode arrays. *Hear Res.* 2017;348:44-53.

Jallu AS et al. Imaging evaluation of pediatric sensorineural hearing loss in potential candidates for cochlear implantation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(4):341-6.

Jang CH, Park AY, Wang P-C. A case of tympanogenic labyrinthitis complicated by acute otitis media. *Yonsei Med J.* 2005;46:161-5.

Johnson MH et al. CT of postmeningitic deafness: Observations and predictive value for cochlear implants in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(1):103-9.

Juhn SK, Hunter BA, Odland RM. Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. *Int Tinnitus J.* 2001;7(2):72-83.

Kamakura T, Nadol JB. Correlation between word recognition score and intracochlear new bone and fibrous tissue after cochlear implantation in the human. *Hear Res.* 2016;339:132-41.

Kameswaran M et al. Cochlear implantation in ossified cochlea – MERF Experience. *Ind J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;57(4):327-9.

Karmody CS. Viral labyrinthitis: Early pathology in the human. *Laryngoscope.* 1983;93(12):1527-33.

Kaya S, Paparella MM, Cureoglu S. Pathologic findings of the cochlea in labyrinthitis ossificans associated with the round window membrane. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(4):635-40.

Karino S et al. New method of using reconstructed images for assessment of patency of intra-cochlear spaces for cochlear implant candidates. *Laryngoscope.* 2004;114(7):1253-8.

Kawano A et al. Intracochlear factors contributing to psychophysical percepts following cochlear implantation. *Acta Otolaryngol.* 1998;118(3):313-26.

Kemink JL et al. Auditory performance of children with cochlear ossification & partial implant insertion. *Laryngoscope.* 1992;102(9):1001-5.

Kendi TK, Arikan OK, Koc C. Volume of components of labyrinth: magnetic resonance imaging study. *Otol Neurotol.* 2005;26:778-81.

Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):32-42.

Kopelovich JC et al. Early prediction of postmeningitic hearing loss in children using magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(5):441-7.

Korver AM et al. Causes of permanent childhood hearing impairment. *Laryngoscope*. 2011;121(2):409-16.

Korver AM et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16094.

Kraaijenga VJC et al. Factors that influence outcomes in cochlear implantation in adults, based on patient-related characteristics – A retrospective study. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(5):585-92.

Kuan CC, Kaga K, Tsuzuku T. Tuberculous meningitis-induced unilateral sensorineural hearing loss: A temporal bone study. *Acta Oto-Laryngol*. 2007;127(5):553-7.

Kuthubutheen J et al. The effect of cochlear size on cochlear implantation outcomes. *BioMed Res Int*. 2019;5849871.

Kutz JW et al. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(9):941-5.

Kwon B, van den Honert C. Effect of electrode configuration on psychophysical forward masking in cochlear implant listeners. *J Acoustic Soc Am*. 2006;119(5):2994-3002.

Larsen FTBD et al. Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired bacterial meningitis in Denmark: Observational cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9(7):e030263.

Lebel MH et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med*. 1988;319(15):964-71.

Lee J, Nadol Jr JB, Eddington DK. Factors associated with incomplete insertion of electrodes in cochlear implant surgery: A histopathologic study. *Audiol Neurotol*. 2011;16(2):69-81.

Leone CA, Mosca F, Grassia R. Temporal changes in impedance of implanted adults for various cochlear segments. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(4):312-9.

Li PM et al. Analysis of intracochlear new bone and fibrous tissue formation in human subjects with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(10):731-8.

Lin H-Y et al. The incidence of tympanogenic labyrinthitis ossificans. *J Laryngol Otol*. 2014;128(7):618-20.

Linares AE, Costa Filho OA, Martinez MANS. Auditory steady state response in pediatric audiology. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(6):723-8.

Liu BP et al. Labyrinthitis ossificans in a child with sickle cell disease: CT and MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2009;39(9):999-1001

Liu CC et al. The impact of postmeningitic labyrinthitis ossificans on speech performance after pediatric cochlear implantation. *OtolNeurotol*. 2015;36(10):1633-7.
Lucas MJ Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect*. 2016; 73(1):18-27.

Luxford WM, House WF. Cochlear implants in children: medical and surgical consideration. *Ear Hear*. 1985;6(3 Suppl.):205-35.

Maranhão ASA, Godofredo VR, Penido NO. Suppurative labyrinthitis associated with otitis media: 26 years' experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(1):82-87.

Melgar-Rojas P et al. Free Radicals in ENT Pathology, Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. 1st Edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.

Merchant SN, Gopen Q. A human temporal bone study of acute bacterial meningogenic labyrinthitis. *Am J Otol*. 1996;17(3):375-85.

Molisz A et al. Postimplantation changes of electrophysiological parameters in patients with cochlear implants. *Audiol Neurotol*. 2015;20(4):222-8.

Monsanto RC et al. Otopathology in the United States: History, current situation and future perspectives. *OtolNeurotol*. 2018;39(9):1210-4.

Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2151-64.

Nabili V et al. Chronology of labyrinthitis ossificans induced by *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Laryngoscope*. 1999;109(6):931-5.

Nadol JB Jr. Hearing loss as a sequela of meningitis. *Laryngoscope*. 1978;88(50):739-55.

Nadol JB Jr, Young Y-S, Glynn RJ. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(6):411-6.

Nadol JB Jr, Hsu W. Histopathologic correlation of spiral ganglion cell count and new bone formation in the cochlea following meningogenic labyrinthitis and deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(9 Pt 1):712-6.

Nadol JB Jr et al. Histopathology of cochlear implants in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(9):883-91.

Nadol JB Jr, Eddington DK. Histologic evaluation of the tissue seal and biologic response around cochlear implant electrodes in the human. *Otol Neurotol*. 2004;25(3):257-62.

Nadol JB Jr et al. Cellular immunologic responses to cochlear implantation in the human. *Hear Res*. 2014;318:11-7.

Nair SB, Abou-Elhamd KA, Hawthorne M. A retrospective analysis of high-resolution computed tomography in the assessment of cochlear implant patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(1):55-61.

Nichani J et al. Cochlear implantation after bacterial meningitis in children: Outcomes in ossified and nonossified cochleas. *Otol Neurotol*. 2011;32(5):784-9.

Novak MA et al. Labyrinthine ossification after meningitis: its implications for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;103(3):351-6.

Ogeda ECM, Matas CG. Neuropatia auditiva por Kernicterus: estudo de caso. *Pró-Fono*. 2002;14(2):247-52.

O'Leary SJ et al. Relations between cochlear histopathology and hearing loss in experimental cochlear implantation. *Hear Res*. 2013;298:27-35.

O'Malley JT et al. Foreign body response to silicone in cochlear implant electrodes in the human. *Otol Neurotol*. 2017;38(7):970-7.

Osborne MP et al. The cochlear lesion in experimental bacterial meningitis of the rabbit. *Int J Exp Pathol*. 1995;76(5):317-30.

Otte J, Schuknecht HF, Kerr AG. Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *Laryngoscope*. 1978;88(8 Pt 1):1231-46.

Paparella MM, Sugiura S. The pathology of suppurative labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(3):554-86.

Parra VM et al. Implante coclear: protocolo/síntese pré-operatório e caracterização da população encaminhada. *Pró-Fono*. 2001;13(1):30-6.

Pauna HF et al. Histopathological changes to the peripheral vestibular system following meningitic labyrinthitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020a;5(2):256-66.

Pauna HF et al. Cochlear turns measurements in patients with meningitis: A histopathological study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* (online). 2020b;1-5.

Peixoto MVS, Chaves SCL. Analysis of the national hearing health care policy implementation in a Brazilian State. *CoDAS*. 2019;31(3):e20180092.

Perny M et al. The severity of infection determines the localization of damage and extent of sensorineural hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *J Neurosci*. 2016;36(29):7740-9.

Philippon D et al. Cochlear implantation in postmeningitic deafness. *Otol Neurotol*. 2010;31(1):83-7.

Pont E, Mazón M. Indications and radiological findings of acute otitis media and its complications. *Acta Otoriolaringol Esp*. 2017;68(1):29-37.

Quaranta N et al. Epidemiology of age related hearing loss: a review. *Hearing Balance Commun*. 2015;13(2):77-81.

Quesnel AM et al. Delayed loss of hearing after hearing preservation cochlear implantation: human temporal bone pathology and implications for etiology. *Hear Res*. 2016;333:225-34.

Raivio M, Koskiniemi M. Hearing disorders after *Haemophilus influenzae* meningitis. Comparison of different drug regimens. *Arch Otolaryngol*. 1978;104(6):340-4.

Rance G, Dowell RC. Speech processor programming. In: Clark GM, Cowan RSC, Dowell RC. (eds.) *Cochlear implantation for infants and children-advances*. San Diego: Singular Publishing; 1997. p. 147-70.

Rappaport JM et al. Prevention of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis by administration of dexamethasone and ketorolac. *J Infect Dis*. 1999;179(1):264-8.

Rauch SD et al. Nucleus 22 cochlear implantation results in postmeningitic deafness. *Laryngoscope*. 1997;107(12 Pt 1):1606-9.

Reefhuis J et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med*. 2003;349(5):435-45.

Roberts S. Speech-processor fitting for cochlear implants. In: Cooper H (ed.) *Cochlear implants: a practical guide*. London: Whurr Publishers; 1991. p. 201-18.

Roland PS, Wright CG. Surgical aspects of cochlear implantation: mechanisms of insertional trauma. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006;64:11-30.

Ruben R. Bacterial meningitic deafness: Historical development of epidemiology and cellular pathology. *Acta Oto-Laryngol*. 2008;128(4):388-92.

Salwén KM, Vikerfors T, Olcén P. Increased incidence of childhood bacterial meningitis. A 25-year study in a defined population in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1987;19(1):1-11.

Schuknecht HF. *The pathology of the ear*. Boston: Harvard University Press; 1974.

Seyyedi M, Nadol Jr JB. Intracochlear inflammatory response to cochlear implant electrodes in humans. *Otol Neurotol*. 2014;35(9):1545-51.

Shallop JK. Objective measures and the audiological management of cochlear implant patients. In: Alford BR, Jerger J, Jenkins HA. *Electrophysiologic evaluation in otolaryngology*. Basel: Karger; 1997. p. 84-111.

Shapiro W. Device programming. In: Waltzman SB, Cohen NL. (eds). *Cochlear implants*. New York: Thieme; 2000. p. 185-98.

Sharma N et al. Complications of chronic suppurative otitis media and their management: A single institution 12 years' experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(4):353-60.

Simmons FB et al. Electrically induced auditory brainstem response as a clinical tool in estimating nerve survival. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;112:97-100.

Smith AW et al. Sequelae of epidemic meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82(2):312-20.

Smith RJ, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*. 2005;365(9462):879-90.

Smullen JL, Balkany TJ. Implantation of the ossified cochleas. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;16:117-20.

Snoeckx RL et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: A multicenter study. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):945-57.

Somdas MA et al. Quantitative evaluation of new bone and fibrous tissue in the cochlea following cochlear implantation in the human. *Audiol Neurotol*. 2007;12(5):277-84.

Spivak LG, Chute PM. The relationship between electrical acoustic reflex thresholds and behavioral comfort levels in children and adult cochlear implant patients. *Ear Hear*. 1994;15:184-92.

Spivak LG et al. Programming the cochlear implant based on electrical acoustic reflex thresholds: patient performance. *Laryngoscope*. 1994;104(10):1225-30.

Stypulkowski PH, van den Honert C. Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hear Res*. 1984;14(3):205-23.

Sugiura S, Paparella MM. The pathology of labyrinthine ossification. *Laryngoscope*. 1967;77(11):1974-89.

Swanson D. Meningitis. *Pediatr Rev*. 2015;36(12):514-24.

Swartz JD et al. Labyrinthine ossification: etiologies and CT findings. *Radiology*. 1985;157(2):395-8.

Takahashi M et al. Cochlear volume as a predictive factor for residual-hearing preservation after conventional cochlear implantation. *Acta Oto-Laryngol*. 2018;138(4):345-50.

Tamplen M et al. Utility of preoperative computed tomography and magnetic resonance imaging in adult and pediatric cochlear implant candidates. *Laryngoscope*. 2016;126(6):1440-5.

Tan VYJ, D'Souza VD, Low WK. Acoustic brainstem implant in a post-meningitis deafened child - Lessons learned. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):300-2.

Tanamati LF. Telemetria de respostas neurais: avaliação do potencial de ação composto do nervo auditivo em crianças [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006.

Tanigawa T et al. Adiponectin deficiency exacerbates age-related hearing impairment. *Cell Death Dis*. 2014;5: e1189.

Tarlow MJ, Comis SD, Osborne MP. Endotoxin induced damage to the cochlea in guinea pigs. *Arch Dis Child*. 1991;66(2):181-4.

Tefili D et al. Implantes cocleares: aspectos tecnológicos e papel socioeconômico. *Braz J Biom Eng*. 2013;29(4):414-33.

Tokat T et al. Cochlear implantation after in postmeningitic deafness. *J Craniofac Surg*. 2018;29(3):e245-e8.

Trollfors B, Claesson B, Strangert KH. H. influenzae-meningitis in Sweden 1981-83. *Arch Dis Child*. 1987;62:1220-3.

Tsuji RK. Implante coclear. In: Bento RF (ed.). *Tratado de Otologia*. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 425-56.

Tykocinski M, Cohen LT, Cowan RS. Measurement and analysis of access resistance and polarization impedance in cochlear implant recipients. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):948-56.

Tyler RS et al. Speech perception by prelingually deaf children using cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 1):180-7.

Uzun H, Curthoys IS, Jones AS. A new approach to visualizing the membranous structures of the inner ear - high resolution X-ray micro-tomography. *Acta Oto-Laryngol*. 2007;127(6):568-73.

Van Loon MC et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with sensorineural hearing loss caused by meningitis: Implications for cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2013;34(5):845-54.

Vashishth A et al. Cochlear implantation in cochlear ossification: Retrospective review of etiologies, surgical considerations, and auditory outcomes. *Otol Neurotol*. 2018;39(1):17-28.

Vermeire K et al. Bilateral cochlear implantation in children. *Int J Otorhinolaryngol*. 2003;67(1):67-70.

Warchol ME. Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(5):454-8.

Wasson JD, Briggs RJS. Contemporary surgical issues in paediatric cochlear implantation. *Int J Audiol*. 2016;55(Suppl. 2):S77-S87.

WHO (World Health Organization). Grades of hearing impairment [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/deafness/estimates/en/>. Acesso em 2 nov 2019.

Yildirim-Baylan M et al. The pathology of silent otitis media: A predecessor to tympanogenic meningitis in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(3):451-4.

Yoshinaga-Itano C et al. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-71.

Young JY, Ryan ME, Young NM. Preoperative imaging of sensorineural hearing loss in pediatric candidates for cochlear implantation. *Radiographics*. 2014;34(5):E133-49.

Young NM et al. Postmeningitic ossification in pediatric cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(2):183-8.

Young NM, Tan TQ. Current techniques in management of postmeningitic deafness in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(10):993-8.

Xu HX, Joglekar SS, Paparella MM. Labyrinthitis Ossificans. *Otol Neurotol*. 2009;30(4):579-80.

Xu M et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: A multicenter retrospective cohort study. *Front Pediatr*. 2019;7:31.

Xu YP et al. Olfactory epithelium neural stem cell implantation restores noise-induced hearing loss in rats. *Neurosci Letters*. 2016;616:19-25.

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS FATORES PREDITIVOS PARA ADEQUADA ADAPTAÇÃO AO IMPLANTE COCLEAR E REABILITAÇÃO AUDITIVA EM PACIENTES PÓS-MENINGITE BACTERIANA E LABIRINTITE OSSIFICANTE

Pesquisador: Miguel Angelo Hyppolito

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 62116816.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.099.454

Apresentação do Projeto:

Trata-se estudo retrospectivo que analisará dados de pacientes que apresentaram perda auditiva após meningite bacteriana e labirintite ossificante. Serão avaliados dados histopatológicos, de exames de imagem e estudos funcionais. Os autores informam ainda que serão obtidos dados após análise de ossos temporais, tronco encefálico e córtex cerebral disponíveis no banco de osso temporal do Laboratório de Otopatologia da Universidade de Minnissota (Universidade de Minnissota, campus Twin Cities, Mineápolis, Minnissota, Estados Unidos).

Objetivo da Pesquisa:

Vários objetivos foram elencados pelos autores:

1. Caracterizar a perda auditiva secundária a um quadro de meningite bacteriana;
2. Relacionar achados histológicos a resposta pós-implante coclear em pacientes pós-meningite/labirintite ossificante.
3. Adequar a reabilitação auditiva ao implante coclear em pacientes pós meningite;
4. Promover a conscientização de saúde auditiva em âmbito regional e nacional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente estudo busca avaliar os fatores preditivos para uma adequada adaptação (com bons

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.099.454

resultados audiométricos) dos pacientes acometidos por meningite e que evoluíram com perda auditiva, necessitando dessa modalidade de reabilitação. Os ossos temporais humanos a serem estudados já fazem parte de um banco de ossos temporais do Laboratório de Otopatologia da Universidade de Minnesota. Todos os pacientes assinaram em vida um termo de doação dos seus respectivos ossos temporais a serem removidos no momento da autópsia. A análise clínica será feita de forma retrospectiva, com análise dos prontuários, sem nenhuma intervenção a ser realizada. Dessa forma, os pacientes não correrão o risco de desfechos clínicos desfavoráveis no que tange a reabilitação auditiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Primeira Etapa: análise histopatológica de ossos temporais humanos provenientes de pacientes com diagnóstico de meningite e perda auditiva após o quadro infeccioso, além de pacientes submetidos a implante coclear devido a perda auditiva após a infecção do sistema nervoso central. Ambos serão comparados histopatologicamente a um grupo controle sem antecedentes de doenças de ouvido e/ou infecciosos.

Segunda etapa: avaliação clínica e radiológica de pacientes com antecedente de meningite e perda auditiva, adaptados ao aparelho de amplificação sonora individual ou implante coclear. Informações epidemiológicas serão coletadas, bem como informações sobre o quadro infeccioso (tempo de internação, antibioticoterapia utilizada, complicações apresentadas, entre outras), assim como informações sobre a perda auditiva e a adaptação a reabilitação auditiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos obrigatórios foram apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Considerando que os ossos temporais humanos a serem estudados já fazem parte de um banco de ossos temporais do Laboratório de Otopatologia da Universidade de Minnesota. Todos os pacientes assinaram em vida um termo de doação dos seus respectivos ossos temporais a serem removidos no momento da autópsia.

Recomendações:

O pesquisador atendeu adequadamente a solicitação do parecer anterior

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.099.454

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_786007.pdf	29/05/2017 19:22:57		Aceito
Outros	respostaparecer.pdf	29/05/2017 19:22:24	Henrique Furlan Pauna	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	resposta.pdf	15/04/2017 12:01:43	Henrique Furlan Pauna	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.pdf	18/11/2016 12:22:49	Henrique Furlan Pauna	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_etica.pdf	18/11/2016 12:20:47	Henrique Furlan Pauna	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Universidade_de_Minnesota.docx	18/11/2016 12:20:24	Henrique Furlan Pauna	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalho_doutorado.pdf	18/11/2016 12:19:23	Henrique Furlan Pauna	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_IMPLANTE_COCLEAR_MENINGITE.pdf	07/10/2016 23:25:25	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	UPC_IMPLANTE_COCLEAR_MENINGITE.pdf	07/10/2016 23:23:00	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	Riscos_Beneficios_pag1.pdf	10/09/2016 17:08:20	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	Riscos_Beneficios_pag2.pdf	10/09/2016 17:07:11	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	Dispensa_Termo_v1_pag1.pdf	10/09/2016 17:04:01	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Termo_v1_pag2.pdf	10/09/2016 17:03:33	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	Orcamento_v1_pag1.pdf	10/09/2016	Miguel Angelo	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.099.454

Outros	Orcamento_v1_pag1.pdf	17:00:45	Hyppolito	Aceito
Orçamento	Orcamento_v1_pag2.pdf	10/09/2016 17:00:10	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	Cronograma_v1_pag1.pdf	10/09/2016 16:59:50	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Cronograma	Cronograma_v1_pag2.pdf	10/09/2016 16:59:09	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 05 de Junho de 2017

Assinado por:
Luís Vicente Garcia
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

11. *Apêndices*

Salvamento Automático Pasta1

Página Inicial Inserir Desenhar Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir

Calibri (Corpo) 12

Formato

Compartilhar Comentários

	AE	AF	AG	AH	AI	
1	Média pré-IC com AASI bilateral - 500/1000/2000/3000/4000	Tempo de uso de AASI bilateral	Data de cirurgia do IC	Data de ativação do IC	Tempo entre IC e ativação (dias)	Idade na época
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						

Planilha1

Pronto

Salvamento Automático Pasta1

Página Inicial Inserir Desenhar Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir

Calibri (Corpo) 12

Formato

Compartilhar Comentários

	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP
1	Idade na época da cirurgia (em anos completos)	Orelha implantada	Tempo de privação auditiva bilateral (em anos)	Pré/pós-lingual	Etiologia (meningite/idiopática)	Presença de ossificação TC	Volume codacear OD
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							

Planilha1

Pronto

Apêndice B - Valores de impedânciometria no modo “CG”

Electrode	T0					T1					Diff (T1-T0)					
	Idiopáticos		Meningite			Idiopáticos		Meningite			Idiopáticos			Meningite		
	Mean	StdDev	Mean	StdDev	*	Mean	StdDev	Mean	StdDev	*	Mean	StdDev	**	Mean	StdDev	**
1	10,1	3,7	10,2	4,5	0.9961	11,2	2,2	11,1	2,6	0.9607	1,0	4,5	0.2557	0,5	3,7	0.6071
2	9,9	4,0	10,0	3,3	0.9533	10,1	2,1	9,9	2,7	0.8650	0,2	4,3	0.8235	-0,3	1,6	0.5411
3	9,7	4,0	9,9	3,3	0.8874	9,4	1,7	9,1	2,7	0.6576	-0,3	4,2	0.7180	-1,1	2,0	0.0987
4	10,0	4,0	9,9	3,5	0.9244	9,2	1,8	9,1	3,9	0.9407	-0,8	4,2	0.3336	-1,1	3,7	0.3456
5	9,6	3,6	8,7	2,9	0.3941	9,2	1,7	8,2	4,1	0.4040	-0,4	3,8	0.5819	-0,6	2,8	0.5377
6	10,1	3,8	9,0	3,2	0.3253	9,1	1,9	8,1	3,1	0.3073	-1,0	4,3	0.2533	-1,1	2,5	0.1821
7	9,7	3,4	8,5	3,4	0.2768	8,7	2,3	7,5	2,7	0.1675	-1,0	4,2	0.2321	-1,0	1,8	0.0963
8	9,3	3,3	9,0	3,8	0.8273	8,5	2,1	7,8	3,2	0.4881	-0,8	4,2	0.3336	-1,2	2,2	0.0987
9	9,8	3,9	9,0	4,0	0.5734	8,5	1,9	7,8	3,2	0.4540	-1,3	4,1	0.1369	-1,2	3,0	0.1821
10	9,8	3,6	9,4	3,6	0.7010	8,6	2,4	7,1	3,4	0.1678	-1,3	4,0	0.1220	-2,3	2,5	0.0141
11	9,6	3,4	9,5	3,6	0.9707	8,1	2,3	7,1	3,4	0.3710	-1,5	3,7	0.0448	-2,6	4,0	0.0699
12	9,4	3,5	10,1	3,8	0.5258	7,6	2,6	7,3	3,2	0.7249	-1,8	3,8	0.0229	-3,5	4,7	0.0513
13	10,0	3,9	11,2	3,7	0.3499	7,7	2,9	8,2	2,5	0.6062	-2,1	4,3	0.0159	-3,0	3,3	0.0141
14	10,5	3,7	10,9	3,2	0.6761	7,6	3,0	8,4	3,6	0.4379	-2,7	4,5	0.0042	-2,5	2,5	0.0141
15	10,2	3,7	11,1	3,5	0.3989	7,6	2,4	8,3	3,3	0.4546	-2,4	3,7	0.0024	-2,8	3,3	0.0161
16	10,2	4,2	10,6	4,6	0.8026	7,2	1,7	8,2	3,1	0.3111	-3,0	3,8	0.0002	-2,4	4,3	0.0987
17	10,5	3,9	10,9	4,0	0.7440	7,6	1,7	7,9	3,3	0.6898	-3,0	3,4	<.0000	-3,0	3,4	0.0141
18	11,2	3,9	11,5	4,6	0.8614	7,4	1,5	7,1	2,8	0.7768	-3,8	3,4	<.0000	-4,3	4,4	0.0141
19	11,2	3,7	10,7	5,0	0.7337	7,4	1,7	7,4	2,9	0.9335	-3,9	3,6	<.0000	-3,3	3,6	0.0141
20	10,7	3,5	11,1	4,9	0.7792	6,7	1,3	6,7	2,3	0.9423	-4,0	3,3	<.0000	-4,5	4,0	0.0141
21	11,8	3,7	10,2	4,8	0.2782	6,6	1,4	5,8	2,0	0.1995	-5,2	3,5	<.0000	-4,4	4,9	0.0141
22	12,5	4,1	10,5	4,5	0.1664	7,2	1,7	6,8	2,1	0.5258	-5,3	4,0	<.0000	-3,7	4,0	0.0141

APÊNDICE C - Representação gráfica dos valores de impedânciometria, no modo “CG”, durante o intraoperatório, entre os dois grupos, bem como a representação gráfica da diferença dos valores obtidos após um ano da cirurgia (ID = idiopáticos; ME = meningite)

Apêndice D - Valores de impedânciometria no modo "MP1+2" Electrode

	T0					T1					Diff (T1-T0)					
	Idiopático		Meningite		*	Idiopático		Meningite		*	Idiopático		**	Meningite		**
	Mean	StdDev	Mean	StdDev		Mean	StdDev	Mean	StdDev		Mean	StdDev		Mean	StdDev	
1	10,2	3,6	10,2	4,5	0.9563	11,7	2,2	11,8	2,6	0.9294	1,6	4,3	0.0886	1,2	3,5	0.3970
2	10,0	3,9	10,3	3,3	0.7846	10,8	2,1	10,9	2,7	0.9507	0,8	4,2	0.4073	0,3	1,7	0.6153
3	9,9	3,8	10,4	3,3	0.7014	10,2	1,8	10,1	2,7	0.8796	0,3	4,1	0.7385	-0,5	2,2	0.4633
4	10,4	3,8	10,4	3,5	0.9952	10,1	1,8	10,2	3,8	0.9040	-0,4	4,1	0.7206	-0,6	3,8	0.6314
5	10,0	3,5	9,4	2,9	0.5490	10,1	1,7	9,3	4,1	0.4994	0,1	3,7	0.8556	-0,0	2,9	0.9573
6	10,5	3,6	9,7	3,0	0.4423	10,1	1,9	9,2	2,9	0.3051	-0,5	4,2	0.6483	-0,8	2,3	0.4045
7	10,3	3,3	9,2	3,1	0.3123	9,8	2,2	8,8	2,6	0.2400	-0,5	4,1	0.6172	-0,4	1,7	0.4633
8	9,8	3,2	9,7	3,7	0.9619	9,6	2,1	9,1	3,1	0.6357	-0,2	4,0	0.7923	-0,6	2,1	0.4420
9	10,3	3,7	9,8	4,0	0.6771	9,6	1,9	9,1	3,1	0.5972	-0,7	4,0	0.4073	-0,7	3,0	0.4633
10	10,4	3,5	10,2	3,4	0.8205	9,7	2,3	8,6	3,1	0.2712	-0,8	3,8	0.4011	-1,6	2,0	0.0346
11	10,2	3,2	10,3	3,4	0.9069	9,2	2,2	8,4	3,3	0.4391	-1,0	3,5	0.1859	-2,1	3,7	0.1115
12	10,0	3,3	10,9	3,6	0.4131	8,7	2,5	8,6	3,1	0.8520	-1,3	3,6	0.0944	-3,0	4,5	0.0820
13	10,7	3,8	12,2	3,7	0.2171	8,9	2,7	9,6	2,5	0.4202	-1,6	4,1	0.0579	-2,7	3,0	0.0309
14	11,1	3,6	11,7	3,2	0.5706	8,7	2,8	9,8	3,5	0.3182	-2,2	4,3	0.0156	-1,9	2,5	0.0346
15	10,8	3,5	11,9	3,5	0.3202	8,7	2,2	9,7	3,2	0.3271	-1,9	3,5	0.0144	-2,2	3,3	0.0501
16	10,8	4,1	11,3	4,6	0.7207	8,4	1,6	9,5	2,9	0.1998	-2,4	3,7	0.0022	-1,8	4,3	0.2681
17	11,1	3,8	11,8	4,2	0.5913	8,7	1,6	9,1	3,3	0.6530	-2,4	3,2	0.0005	-2,7	3,6	0.0346
18	11,8	3,6	12,2	4,5	0.7660	8,5	1,5	8,4	2,6	0.8746	-3,3	3,3	<.0000	-3,8	4,3	0.0309
19	11,7	3,5	11,4	4,8	0.7935	8,5	1,6	8,6	2,8	0.8660	-3,3	3,4	<.0000	-2,8	3,3	0.0309
20	11,3	3,3	11,8	4,8	0.6977	7,8	1,3	7,9	2,1	0.9623	-3,4	3,1	<.0000	-4,0	3,9	0.0309
21	12,2	3,5	10,8	4,5	0.2863	7,7	1,4	6,9	1,8	0.1654	-4,5	3,4	<.0000	-3,8	4,6	0.0309
22	13,0	3,9	11,1	4,3	0.1612	8,2	1,7	7,8	2,0	0.5833	-4,8	3,9	<.0000	-3,2	3,7	0.0309

Apêndice E - Representação gráfica dos valores de impedânciometria, no modo “MP1+2”, durante o intraoperatório, entre os dois grupos, bem como a representação gráfica da diferença dos valores obtidos após um ano da cirurgia (ID = idiopáticos; ME = meningite)

Apêndice F - Tabela mostrando a correlação de impedânciometria com tomografia computadorizada

Variável	Spearmanrho	<i>p</i>
MPintra1	-0,1479	0,6139
MPintra2	-0,3168	0,2697
MPintra3	-0,4084	0,1472
MPUmAno1	-0,0915	0,7556
MPUmAno2	-0,0892	0,7617
MPUmAno3	-0,0986	0,7374
CGintra1	-0,1948	0,5045
CGintra2	-0,3004	0,2967
CGintra3	-0,4389	0,1164
CGUmAno1	-0,1291	0,6601
CGUmAno2	-0,1033	0,7254
CGUmAno3	0,0047	0,9873

Apêndice G - Correlações entre os valores de impedânciometria, no modo “CG” e achados de tomografia computadorizada entre os pacientes do grupo com antecedente de meningite.

A= eletrodos da região basal, intraoperatório; **A'=** eletrodos da região basal, após um ano;
B= eletrodos da região medial, intraoperatório; **B'=** eletrodos da região medial, após um ano;
C= eletrodos da região apical, intraoperatório; **C'=** eletrodos da região apical, após um ano.

Apêndice H - Correlações entre os valores de impedânciometria, no modo “MP1+2” e achados de tomografia computadorizada entre os pacientes do grupo com antecedente de meningite

A= eletrodos da região basal, intraoperatório; **A'=** eletrodos da região basal, após um ano; **B=** eletrodos da região medial, intraoperatório; **B'=** eletrodos da região medial, após um ano; **C=** eletrodos da região apical, intraoperatório; **C'=** eletrodos da região apical, após um ano.