LIÈGE FRANZINI TANAMATI

**Telemetria de respostas neurais : avaliação do potencial de
ação composto do nervo auditivo em crianças**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Orozimbo Alves Costa

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tanamati, Liège Franzini

Telemetria de respostas neurais : avaliação do potencial de ação composto do nervo auditivo em crianças / Liège Franzini Tanamati -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Orozimbo Alves Costa.

Descritores: 1.Implante coclear 2.Eletrofisiologia 3.Nervo coclear 4.Criança

USP/FM/SBD-418/06

**TELEMETRIA DE RESPOSTAS NEURAIS: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL
DE AÇÃO COMPOSTO DO NERVO AUDITIVO EM CRIANÇAS**

LIÈGE FRANZINI TANAMATI

BANCA EXAMINADORA:

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

Dissertação defendida em: ____/____/____/

Dedicatória

“... No momento em que meus pensamentos
voltaram-se para Ele, tudo mudou...”

Aos meus pais e ao Digo,

Desculpem a ausência.

Em vocês, sempre estive pensando.

Com vocês, sempre quis estar.

A vocês, dedico este trabalho.

Agradecimentos

A todos que conviveram comigo durante este período, meus sinceros agradecimentos. Em especial:

Ao Dr. Orozimbo, com originalidade e humildade em suas orientações, confirmaram sua sabedoria e seu conhecimento ímpar.

À Dra. Maria Cecília, por apoiar e fortalecer o crescimento profissional e pessoal, exemplo de incansável busca pelo saber.

Aos professores do colégio, da universidade e da pós-graduação, pelas sementes plantadas...

Aos colegas da profissão, por compartilharem conhecimentos e momentos, por apoiarem decisões, por toda a contribuição inconsciente...

Aos tantos amigos, que tornaram os dias tristes em felizes e os normais em especiais, por toda a paciência, fidelidade e carinho. Pelos telefonemas, nem sempre atendidos, pelos convites, nem sempre aceitos, e pelas manifestações diárias de amizade... Muito obrigada.

A vó Ruth, ao Có, Duno, Hellen, Jú, Uli, e toda minha família que, mesmo distante, acompanhou todo o caminho percorrido...

Aos usuários de Implante Coclear e seus familiares, obrigada pela atenção e cooperação. A cada retorno, uma surpresa, uma vitória, a recompensa e o estímulo para continuar...

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2^a. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2006.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivo.....	5
2. REVISÃO DE LITERATURA	6
2.1 O Implante Coclear em crianças	7
2.2 Estudos Histopatológicos do Sistema Auditivo	16
2.3 O comportamento do nervo auditivo em resposta ao estímulo elétrico.....	29
2.4 Entendendo o Implante Coclear	46
2.5 Telemetria de Respostas Neurais	61
3. METODOLOGIA	83
4. RESULTADOS	100
5. DISCUSSÃO	118
6. CONCLUSÃO	141
7. ANEXOS	143
8. REFERÊNCIAS	147

Lista de Símbolos

dB	Decibel
mA	miliampere
μ V	milivolts
μ s	milisegundos
KHz	quilohertz

Lista de Figuras

Figura 1. Localização do feixe de eletrodos na cóclea e a transmissão dos estímulos pelas vias auditivas centrais até o córtex auditivo.	10
Figura 2. Micrografia do canal de Rosenthal em animais ouvintes e após longos períodos de surdez	21
Figura 3. Raio X do Implante Coclear modelo Nucleus 24 R (CS) – Contour.....	39
Figura 4. Impedância entre o eletrodo ativo e o de referência.....	41
Figura 5. Componentes internos do Implante Coclear da Cochlear Corporation.	48
Figura 6. À esquerda, processador de Fala Sprint e Esprit	49
Figura 7. Arquitetura interna do processador de fala Sprint.	50
Figura 8. Tela de programação do software R 126 versão 2.1.....	53
Figura 9. Feixe de eletrodos intracoclear mostrando o fluxo de corrente entre o eletrodo ativo e o de referência.	54
Figura 10. Potencial de ação composto do nervo auditivo registrado pelo software da NRT versão 3.1.....	64
Figura 11. Tipos de morfologia do ECAP.	66
Figura 12. Telemetria Reversa para o registro das respostas neurais..	67
Figura 13. Diagrama demonstrando o estímulo mascarador (M), o estímulo prova (P), o intervalo inter pulso (MPI) e o delay.	68
Figura 14. Medida realizada na opção de “alta resolução”, com razão de amostragem 20 kHz.....	69

Figura 15. Paradigma de subtração.....	71
Figura 16. Pesquisa da Função de Crescimento da Amplitude. Destacando número de respostas válidas, slope, p-NRT, amplitude e latência do pico N1.....	73
Figura 17. Gráfico da Telemetria de Impedância	89
Figura 18. Tela do software da NRT v. 3.1 contendo os parâmetros de estimulação e de registro do ECAP.....	93
Figura 19. Tela do software da NRT v.3.1 mostrando as séries disponíveis para pesquisa.	94
Figura 20. Tela da NRT. Função de crescimento da amplitude.....	96
Figura 21. Pesquisa da função de recuperação.	97
Figura 22. Respostas Neurais do sujeito S1 e S7.....	104
Figura 23. Tela da NRT: pesquisa da função de recuperação do S2	114
Figura 24. Raio X do feixe de eletrodos intracocleares modelo Nucleus 24 R(CS), destacando a localização dos eletrodos E5, E10, E15 e E20.	120

Lista de Quadros

Quadro 1. Histórico das aprovações internacionais (FDA) do IC para as crianças e a repercussão destas aprovações no Brasil, no Centro de Pesquisas Audiológicas	11
Quadro 2. Resumo dos estudos referentes às alterações corticais após o Implante Coclear	15
Quadro 3. Resumo dos estudos sobre os efeitos da deficiência auditiva neurossensorial às células ganglionares do nervo auditivo em cobaias e em seres humanos	20
Quadro 4. Achados histopatológicos encontrados por Hinojosa e Lindsay (1980) e Hinojosa e Marion (1983) em diferentes etiologias da deficiência auditiva.....	22
Quadro 5. Efeitos da inserção do feixe de eletrodos intracoclear.....	28
Quadro 6. Principais parâmetros de ajustes do software R. 126 v. 2.1.....	52
Quadro 7. Relação entre o nível de corrente real (μA) e as unidades de programação (up).	56
Quadro 8. Principais parâmetros de estimulação e de registro do ECAP.....	72

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos dos sujeitos deste estudo.....	85
Tabela 2. P-valor, obtido no teste de Wilcoxon, comparando as amplitudes do pico N1 entre os retornos (de dois em dois), para cada eletrodo	103
Tabela 3. P-valor, obtido no teste de Wilcoxon, comparando o p-NRT entre os eletrodos (de dois em dois), para cada retorno.....	110

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Média e intervalo de confiança das amplitudes do pico N1 (μV). Comparação entre os retornos para cada eletrodo.....	102
Gráfico 2. Média e intervalo de confiança das amplitudes do pico N1 (μV). Comparação entre os eletrodos para cada retorno.....	103
Gráfico 3. Média das latências do pico N1 (μs). Comparação entre os retornos para cada eletrodo.....	105
Gráfico 4. Média e intervalo de confiança dos slopes ($\mu V/up$). Comparação entre os retornos para cada eletrodo.....	106
Gráfico 5. Média dos slopes ($\mu V/up$). Comparação entre eletrodos para cada retorno	107
Gráfico 6. Média e intervalo de confiança dos p-NRT (up). Comparação entre os retornos	108
Gráfico 7. Média dos p-NRT (up). Comparação entre os eletrodos	109
Gráfico 8. Porcentagem dos tipos de respostas obtidos nos eletrodos E5, E10, E15 e E20	111
Gráfico 9.1. Tempo de recuperação ($MPI=\mu s$) entre os indivíduos (%). Comparação entre retornos para os eletrodos E5 e E10.....	113
Gráfico 9.2. Tempo de recuperação ($MPI=\mu s$) entre os indivíduos (%). Comparação entre retornos para os eletrodos E15 e E20.....	113
Gráfico 10. Comparação das médias da amplitude do pico N1, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)	115
Gráfico 11. Comparação das médias da latência do pico N1, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)	116
Gráfico 12. Comparação do slope, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)	117
Gráfico 13. Comparação do p-NRT, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)	117

Resumo

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; 2006. 163p.

INTRODUÇÃO: Nos usuários de Implante Coclear (IC), o registro do potencial de ação composto do nervo auditivo evocado eletricamente (ECAP) representa o modo mais efetivo para se avaliar o estado do nervo auditivo em resposta ao estímulo elétrico e a interação entre o eletrodo e o tecido neural. Modificações nas respostas neurais ao longo do tempo têm implicação direta nos mapeamentos das crianças, principalmente durante os primeiros meses de uso do IC. **OBJETIVO.** Estudar o ECAP em crianças ao longo do primeiro ano de uso do IC. Por meio da Telemetria de Respostas Neurais, as características do ECAP foram analisadas em 13 crianças, implantadas com idades inferiores a três anos de idade. **RESULTADOS.** Durante o primeiro ano de uso do IC, houve aumento estatisticamente significativo para a amplitude do pico N1, nos eletrodos basais, entre o segundo e o terceiro retorno. Não foram obtidas diferenças significantes para a latência do pico N1, para o slope e para o p-NRT, entre os retornos. Discretas alterações foram mais evidentes para os eletrodos basais. A análise entre os eletrodos mostrou que os eletrodos apicais apresentaram maiores amplitudes do N1 e valores do p-NRT, estatisticamente, inferiores aos limiares dos eletrodos apicais. Houve prevalência das respostas com morfologia do tipo Ia para os eletrodos E10, E15 e E20 e do tipo Ic para o eletrodo E5. No primeiro retorno, o tempo de recuperação do nervo auditivo de seu estado refratário foi, para a maioria dos sujeitos, igual a 1000 μ s para o E5, e igual a 2000 μ s para os eletrodos E5, E10 e E15. No terceiro retorno, o tempo de recuperação do E5 aumentou para 2000 μ s e, no E20, diminuiu para 1000 μ s, para a maioria dos sujeitos. A comparação entre os diferentes modelos revelou que o Implante Coclear N24 R (CS) apresentou as maiores amplitudes, os maiores slopes e as menores latências e menores valores de p-NRT. **CONCLUSÃO.** Ao longo do primeiro ano de uso do IC, a estimulação elétrica liberada pelos eletrodos intracocleares não causou alterações significativas às características do ECAP, exceto pelo aumento da amplitude do pico N1.

Descritores: Implante Coclear, eletrofisiologia, nervo coclear, criança.

Summary

Tanamati LF. *Neural Response Telemetry: Evaluation of the Auditory Nerve Compound Action Potential in children* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 163p.

INTRODUCTION: In Cochlear Implant (CI) users, the recording of the electrically evoked compound action potential (ECAP) of the auditory nerve represents the most effective way to assess the auditory nerve in response to electrical stimulus and the interaction between the electrode and the neural tissue. Changes in neural responses, over time, have direct implication in mappings of children, mainly during the first months of CI use. **OBJECTIVE:** To study ECAP in children during the first year of CI use. Through Telemetry of Neural Responses, the ECAP characteristics have been analyzed in 13 children. The children who were implanted were younger than three years old. **RESULTS:** During the first year of CI use there was a significant statistical growth for the amplitude of N1 peak, in basal electrodes, between the second and third returns. There were not any significant differences obtained for N1 peak latency, neither for the slope nor for p-NRT, among the returns. The analysis among the electrodes has shown that the apical ones have presented higher N1 amplitudes and p-NRT values, statistically lower than the thresholds of apical electrodes. Responses with Ia type morphology have prevailed for electrodes E10, E15 and E20, and Ic type for electrode E5. In the first return, recovery time of the refractory state of the auditory nerve was in most subjects equals to 1000 μ s for E5, and equals to 2000 μ s for electrodes E5, E10 and E15. In the third return, recovery time of E5 increased to 2000 μ s and in E20 decreased to 1000 μ s, in most subjects. The comparison of the different models has shown that the Cochlear Implant N24 R (CS) has presented the highest amplitudes, the highest slopes and the lowest latencies, and the lowest p-NRT values. **CONCLUSION:** During the first year of CI use, the electrical stimulation released by intracochlear electrodes did not cause significant changes of ECAP characteristics, except in the increase of N1 peak amplitude.

Descriptors: Cochlear Implantation, electrophysiology, cochlear nerve, child.

1. INTRODUÇÃO

Há uma considerável variabilidade no desempenho auditivo dos usuários de Implante Coclear. 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.

As células ganglionares do nervo auditivo são consideradas os elementos que efetivamente respondem ao estímulo elétrico liberado pelo IC. 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 IC (Simmons et al., 1984).

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

O registro do potencial de ação composto eliciado em resposta ao estímulo elétrico (ECAP) representa uma maneira direta de se avaliar, *in vivo*, as

características funcionais das células ganglionares e as demais estruturas neurais auditivas. Os modelos de IC disponíveis atualmente permitem o registro e a análise dos potenciais eletricamente evocados do nervo auditivo em seus usuários, por meio do sistema de **Telemetria de Respostas Neurais**. Este sistema de comunicação bidirecional entre os eletrodos intracocleares e os componentes externos do IC é capaz de estimular as fibras do nervo auditivo e de registrar o potencial de ação composto (ECAP) gerado por estas estruturas.

Tais respostas refletem quais estímulos são efetivos para ativar as células neurais e quais configurações de estimulação melhor correspondem às propriedades anatomo-fisiológicas destas células (Wallenberg, 1997). A determinação deste conjunto de informações contribui para o sucesso com o IC, pois estímulos que não são eficazes em gerar um potencial de ação interferem no resultado final do dispositivo em conduzir a informação sensorial até o córtex. Adicionalmente, a análise das funções de crescimento da amplitude e de recuperação do ECAP, mensuradas em diferentes eletrodos intracocleares, fornece informações a respeito da interação entre o eletrodo e o tecido neural em diferentes populações de células neurais. Estudos longitudinais sobre o ECAP têm demonstrado a estabilização destas respostas neurais, principalmente após o primeiro ano de uso do IC (Giraud, 2001).

Nas últimas décadas, devido aos importantes avanços na tecnologia empregada na fabricação dos IC e ao contínuo aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico audiológico, os critérios de indicação do dispositivo de IC têm incluído crianças com idades cada vez menores. Em 1990, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o IC em crianças a partir de 2 anos de idade. Atualmente, o critério de indicação cirúrgica diminuiu para 6 meses de idade, sendo que, na

literatura, casos de crianças implantadas aos quatro meses de idade já foram descritos (Colletti et al, 2005).

Em crianças implantadas precocemente, especialmente com idades inferiores aos três anos, a avaliação do ECAP é considerada uma importante ferramenta para avaliar as alterações entre o eletrodo e o tecido neural, verificar a qualidade da resposta neural ao longo do tempo e, em certas crianças, o ECAP é a única informação disponível para programar o processador de fala. Juntamente com os demais potenciais evocados, o ECAP fornece indícios da permeabilidade do sistema auditivo ao longo do tempo em transmitir os sinais elétricos, responsáveis, ao menos em parte, pelo desenvolvimento das habilidades auditivas e de linguagem.

Crianças implantadas antes dos três anos de idade constituem um interessante grupo a ser estudado. Para esta população, as modificações no ECAP têm implicações diretas no ajuste dos níveis psicofísicos e demais parâmetros do mapeamento. Adicionalmente, em crianças a estimulação do IC permite que a ativação das vias auditivas coincida com o período crítico para o desenvolvimento deste sistema sensorial. Portanto, além das vantagens em se estudar o ECAP nos usuários de IC, como já descrito anteriormente, o diferencial do estudo do ECAP em crianças em idades menores é a possibilidade de verificar a interação entre o sistema auditivo periférico e o dispositivo eletrônico durante o período crítico, considerado o período de maior plasticidade neuronal. Ainda não se sabe ao certo o efeito trófico que a estimulação elétrica pode causar às fibras auditivas aferentes (Roehm e Hansen, 2005).

Na literatura, escassos são os estudos relacionados às características do registro do potencial de ação composto em crianças e, principalmente, sua evolução ao longo do tempo de uso do dispositivo.

1.1 OBJETIVO

Considerando as informações descritas, o objetivo desta dissertação foi estudar o potencial de ação composto eletricamente evocado do nervo auditivo (ECAP), utilizando a Telemetria de Respostas Neurais (NRT) em crianças implantadas até os três anos de idade. Ao longo do primeiro ano de uso do dispositivo de Implante Coclear, foram avaliados:

1. A amplitude e a latência do pico N1 do ECAP;
2. O slope;
3. O p-NRT;
4. O número de respostas válidas;
5. A morfologia do ECAP;
6. O tempo de recuperação do nervo auditivo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O IMPLANTE COCLEAR EM CRIANÇAS

Descreve os resultados de pesquisas com crianças implantadas, destacando o desenvolvimento das habilidades auditivas e comunicativas, a comparação com crianças normais, e os efeitos da experiência auditiva ao sistema nervoso central.

A maturação normal das vias auditivas centrais é uma condição prévia para o desenvolvimento das habilidades de fala e linguagem. Esta maturação pode ser drasticamente comprometida nos casos de privação sensorial do sistema auditivo (Sharma, 2004).

A privação sensorial ocorre a partir de situações em que o córtex auditivo não recebe as informações necessárias ao seu desenvolvimento, em virtude da existência de alterações que acometem os receptores sensoriais e/ou as estruturas das vias auditivas, interferindo na codificação e transmissão dos estímulos. Não se sabe ao certo como a duração da privação sensorial influencia o desenvolvimento das vias auditivas centrais. Entretanto, considerando a existência de processos desenvolvimentais durante este período, tal como a mielinização, a delimitação dos dendritos, o crescimento axonal, e dependendo da idade em que se inicia a privação sensorial auditiva, assim como a sua duração, o impacto negativo sobre o desenvolvimento auditivo poderá ser ou não remediado, mesmo utilizando-se tratamento adequado (Giraud, 2001; Harrison et al., 2005).

Os efeitos mais drásticos ao desenvolvimento do sistema auditivo são observados quando há privação sensorial durante os três primeiros anos de vida. Como estes anos são considerados o período crítico para o desenvolvimento da função auditiva, processos como a maturação, a plasticidade do sistema auditivo

central e a organização dos mapas corticais, podem ser alterados de modo irreversível (Manrique, 1999; Azevedo, 2004).

Crianças portadoras de deficiência auditiva de grau severo a profundo, seja ela congênita ou adquirida durante o período crítico para o desenvolvimento das habilidades auditivas, apresentam déficits no desenvolvimento da linguagem oral no decorrer dos anos. Por esta razão, há grande preocupação em se realizar a intervenção adequada e em tempo hábil nesta população, de modo a se evitar os danos proporcionados por esta deficiência.

O Implante Coclear (IC), dispositivo eletrônico de sofisticada tecnologia, consiste no recurso mais eficaz para o tratamento dos casos de deficiência auditiva de grau severo a profundo, nos quais os benefícios com o uso do aparelho de amplificação sonora são limitados (Bevilacqua et al., 2003). Detalhes sobre este dispositivo, tais como seus componentes, funcionamento, parâmetros de ajustes, serão descritos nos próximos capítulos.

Este dispositivo eletrônico substitui as células ciliadas do Órgão de Corti, no que se refere à estimulação das fibras do nervo auditivo. Tal estimulação é efetiva quando a corrente elétrica liberada pelo Implante Coclear é capaz de ativar os neurônios auditivos periféricos, fazendo com que potenciais de ação sejam gerados e conduzidos até o córtex auditivo (figura 1), proporcionando aos seus usuários pistas auditivas necessárias à percepção dos sons ambientais e dos sons de fala (Shepherd e Illing, 2001).

Figura 1. Localização do feixe de eletrodos na cóclea e a transmissão dos estímulos pelas vias auditivas centrais até o córtex auditivo.

Rauschecker, J.P.; Shannon, R.V. Sending sound to the brain. *Science*, v. 295, n.8, p. 1025-1029.

Décadas após a primeira criança ter sido implantada, a indicação cirúrgica em crianças pequenas já não é mais questionada. Ao contrário, a principal preocupação dos profissionais que atuam na área de audiologia pediátrica diz respeito à realização da cirurgia de Implante Coclear em idades cada vez menores, de modo a se evitar os efeitos da privação sensorial para o desenvolvimento da audição e da linguagem. Acredita-se que as crianças com surdez pré-lingual alcançam melhores níveis de habilidades de percepção de fala, desde que implantadas com idades inferiores aos três anos (Gordon et al., 2002).

Com base na experiência clínica e nos resultados das pesquisas com os usuários de IC, desde 2002, esta cirurgia tem sido indicada para crianças com idades inferiores a 12 meses de idade. Na literatura internacional, já é possível encontrar-se publicações que descrevem os resultados de cirurgias realizadas em crianças com quatro meses de idade (Colletti et al., 2005).

No Brasil, o Centro de Pesquisas Audiológicas (CPA), centro de referência na área de Implante Coclear no país, acompanhou as alterações nos critérios internacionais, aprovados pelo FDA, referentes à idade mínima, para a indicação do Implante Coclear em crianças (quadro 1).

Quadro 1. Histórico das aprovações internacionais (FDA) do IC para as crianças e a repercussão destas aprovações no Brasil, no Centro de Pesquisas Audiológicas

ANO	FDA	CPA
1990	IC aprovado para crianças a partir de 2 anos de idade.	
1992		Realizado o IC em uma criança de 8 anos de idade.
1998	IC aprovado para crianças a partir de 18 meses de idade.	
1999		Realizado o IC em uma criança com 1 ano e 8 meses de idade.
2000	IC aprovado para crianças a partir de 12 meses de idade.	
2001		Realizado o IC em uma criança com 1 ano e 1 mês de idade.
2002	IC aprovado para crianças com idades inferiores a 12 meses de idade.	
2005		Realizado o IC em uma criança com 11 meses de idade.
2006		Idade de implantação mínima: 6 meses de idade

Os critérios para seleção das crianças candidatas ao Implante Coclear no Centro de Pesquisas Audiológicas e Hospital Samaritano consideram os seguintes aspectos:

- ❖ Grau da perda de audição: são consideradas candidatas ao IC, crianças com perda auditiva de grau profundo, a partir dos 06 meses de idade, e com perda de grau severo a profundo, a partir dos 18 meses de idade.
- ❖ Idade: nos casos de surdez pré-lingual, o IC é indicado para crianças até os três anos de idade, uma vez que este é o período de maior plasticidade neuronal. Crianças implantadas até os três anos têm maiores chances de apresentarem desenvolvimento das habilidades de fala e de audição próximo ao das crianças normais. Dos três aos seis anos, a indicação já é questionável, no que se refere aos benefícios do IC. Nesta faixa etária, o aproveitamento que a criança terá será limitado. Acima dos seis anos, esta limitação torna-se mais evidente, mesmo nos casos em que houve reabilitação auricular efetiva, ou quando o paciente realiza boa leitura orofacial (LOF).
- ❖ Aproveitamento com o Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI): os limiares tonais com AASI devem ser inferiores a 60 dB nas frequências de fala. Deve haver um aproveitamento limitado com o uso do dispositivo, ou seja, o paciente não detecta os sons, ou até é capaz de detectar, mas não evolui na terapia auditiva e não é capaz de reconhecer os sons.
- ❖ Linguagem oral: são consideradas candidatas ao IC as crianças classificadas até a categoria 4 na escala de linguagem proposta por Geers (1994).

- ❖ Crianças pós-linguais: nestes casos, a única ressalva é que o tempo de surdez não deve ultrapassar os seis anos de idade.
- ❖ Motivação, expectativas familiares, programa de reabilitação na cidade de origem, aspectos financeiros são questões importantes a serem investigadas e orientadas antes da realização do procedimento cirúrgico.

O Implante Coclear é contra indicado, principalmente, em certos casos de malformações de orelha interna, ossificação coclear, otosclerose avançada e agenesia coclear.

Há inúmeras vantagens em se realizar a cirurgia de IC em crianças de até três anos de idade. Apresentar o mundo sonoro aos pacientes, fornecer subsídios para o desenvolvimento da fala e da linguagem, e, eventualmente, contribuir para o desempenho escolar semelhante ao observado nas crianças com audição normal (Kileny e Zwolan, 2004; Gordon, 2004). Diversos estudos na literatura avaliaram o desenvolvimento auditivo e lingüístico das crianças usuárias de IC.

Para Tomblin et al (2005) e Sininger, o desenvolvimento da linguagem em crianças que receberam o IC até os 18 meses de idade, normalmente, aproxima-se do desenvolvimento encontrado em crianças com audição normal. Crianças implantadas em idades inferiores apresentaram melhores níveis de desenvolvimento da percepção do som, aquisição de vocabulário, e estruturação gramatical, do que aquelas crianças implantadas em idades tardias.

Manrique et al. (1999) avaliaram o desenvolvimento de 98 crianças e adolescentes, usuários de IC, que apresentavam surdez pré-lingual, comparando-o com o de indivíduos portadores de surdez pós-lingual. Os resultados obtidos mostraram que o melhor desempenho nos testes de percepção de fala foi obtido pelos

sujeitos do grupo pós-lingual e do grupo pré-lingual, desde que implantados até os seis anos de idade. Dentro do grupo dos pré-linguais, uma melhora progressiva foi apresentada pelos indivíduos implantados até os três anos de idade, atingindo o reconhecimento de fala em conjunto aberto ao redor do terceiro ano de uso do IC. Resultados semelhantes foram encontrados por Harrison et al. (2005).

Em um estudo transversal, Moret (2002) analisou os aspectos que influenciaram o desempenho referente às habilidades de audição e de linguagem em 60 crianças, portadoras de deficiência auditiva neurosensorial profunda bilateral pré-lingual, usuárias de Implante Coclear. A autora verificou que o tempo de privação sensorial, o tempo de uso do Implante Coclear, o tipo de implante, a estratégia de codificação dos sons da fala, e a permeabilidade da família no processo terapêutico, influenciaram significativamente o desempenho das crianças. Tais resultados enfatizaram, principalmente, a prioridade que deve ser dada à implantação em crianças jovens e a participação da família no processo terapêutico.

Para avaliar a evolução do comportamento comunicativo em usuários de IC, Coletti et al. (2005) avaliaram 10 crianças implantadas com N24M, com idades entre 4 e 11 meses. Os resultados obtidos mostraram que o balbúcio iniciou-se entre o primeiro e terceiro mês após a ativação do dispositivo. As crianças implantadas precocemente foram aquelas que mais se aproximaram dos comportamentos apresentados pelas crianças normais.

Estudos avaliando as alterações corticais após certo tempo de uso do Implante Coclear apresentam uma relevância particular, pois, ao descreverem os efeitos da experiência auditiva às estruturas corticais, enfatizam a importância da indicação cirúrgica em idades cada vez mais precoces. O quadro 2 contém, resumidamente, estudos sobre as consequências do uso do Implante Coclear para as estruturas e processos corticais.

Quadro 2. Resumo dos estudos referentes às alterações corticais após o Implante Coclear

Autores, ano	Sujeitos	Objetivo	Resultados	Conclusões
Ponton, et al., 1996	Crianças e adultos normais e deficientes auditivos com diferentes períodos de privação sensorial.	Avaliar os efeitos do IC para a maturação cortical.	A análise do pico P1 mostrou velocidade de maturação normal nas crianças com IC. Nestas, o atraso da maturação correspondeu ao tempo de privação sensorial.	A maturação do sistema auditivo não acontece na ausência de entrada sensorial. Após períodos de privação sensorial, o sistema auditivo conserva certa plasticidade.
Eggermont et al., 1997	Crianças normais e usuárias de IC em diferentes faixas etárias.	Avaliar a maturação das vias auditivas.	Ritmos semelhantes de maturação do P1 entre crianças normais e com IC precoce.	IC em idades precoces evitou atrasos na maturação das vias auditivas.
Sharma e Dorman, 2000	Crianças implantadas com 3, 4, 10 e após 10 anos de idade.	Avaliar as latências dos potenciais evocados corticais	2º. Mês de uso: Latências apropriadas para a idade em crianças com IC até os 3 anos.	Efeitos positivos da implantação precoce.
Giraud et al., 2001	Usuários de IC de diferentes faixas etárias. Estudo longitudinal.	Estudar a evolução da ativação do córtex auditivo frente ao estímulo de fala.	Após um ano: recrutamento de áreas corticais contralaterais ao IC. Após reabilitação: fala recrutou a região clássica do giro temporal superior no hemisfério esquerdo.	IC pode reverter os efeitos da surdez. Certo grau de especialização pode ser readquirido, contudo, áreas corticais “mais rudimentares” podem permanecer.
Brademann et al., 2003.	Criança com surdez pré-lingual. IC aos 3 anos de idade estudo de caso.	Avaliar a influência do IC na maturação das vias auditivas.	Aos 7 anos de idade: satisfatório desenvolvimento das habilidades auditivas e de linguagem.	IC unilateral: papel determinante no processo de maturação das vias auditivas.
Kang et al., 2004.	Oito indivíduos: com surdez pós-lingual e pré-lingual.	Verificar as alterações cerebrais em ambos os grupos após o IC, via exames por imagem (PET).	Pós-linguais: restauração similar às condições normais. Pré-linguais: restauração dependente da idade do IC. Aumento do metabolismo da glicose após o IC em áreas corticais. Correlação entre as os exames por imagem e a percepção de fala.	Quanto maior a idade de implantação, mais limitados os resultados e maior a participação do córtex visual. A experiência auditiva com o IC reduziu as diferenças neurofisiológicas entre as crianças normais e portadoras de surdez.
Rauschecker e Shannon	Crianças implantadas em diferentes faixas etárias.	Avaliar a resposta do córtex auditivo ao estímulo elétrico.	Crianças implantadas precocemente e o córtex auditivo: houve um maior recrutamento de neurônios de regiões adjacentes, formando novas conexões neurais.	Na maioria dos casos avaliados, crianças que receberam o IC em idades precoces atingiram desenvolvimento de padrões de ativação neurais próximos do normal.
Sharma, 2004	Duas crianças implantadas aos 13 e 14 meses de idade. Estudo longitudinal.	Estudar a relação entre maturação das vias auditivas e o desenvolvimento do balbucio.	3º. Mês de uso: latência da onda P1 próxima à normalidade. Achados concomitantes ao aumento das vocalizações.	Desenvolvimento das habilidades comunicativas e latência da onda P1 apresentaram trajetória similar.

2.2 ESTUDOS HISTOPATOLÓGICOS DO SISTEMA AUDITIVO

Este capítulo contém uma breve revisão dos estudos histopatológicos em ossos temporais de animais e seres humanos. Esta revisão tem o objetivo de contribuir para a discussão referente às variáveis que interferem nos registros das respostas eletrofisiológicas dos indivíduos usuários de IC.

A efetividade do Implante Coclear depende de vários fatores, incluindo o estado do nervo auditivo e das vias auditivas centrais, em particular, o número e a distribuição de neurônios sobreviventes e sua resposta fisiológica à estimulação elétrica (Incesulu e Nadol, 1998). Diferenças inatas de inteligência, habilidades de processamento de informações, e habilidades de aprendizagem também contribuem, de algum modo, para a variabilidade na performance (Stypulkowski et al., 1986; Brown e Abbas, 1991; Abbas, 1998).

Dentre os elementos neurais sobreviventes, as células ganglionares espirais são consideradas as estruturas neurais que efetivamente respondem à estimulação elétrica liberada pelo IC. Sabe-se que pacientes com mínima audição residual são considerados candidatos ao IC, devido à existência de células ganglionares sobreviventes capazes de responder ao estímulo elétrico. O número mínimo de células ganglionares necessário para eliciar uma resposta auditiva frente à estimulação elétrica ainda não foi definido. No entanto, é provável que, mesmo um número relativamente pequeno de fibras neurais intactas e excitáveis, possa fornecer alguma quantidade de informação pela transmissão de impulsos elétricos (Ylikoski e Savolainen, 1984; Linthicum e Anderson, 1991; Blamey, 1997).

Como a quantidade de informação auditiva percebida pelo indivíduo usuário de IC é extremamente variável, sempre houve o interesse, por parte dos pesquisadores, em identificar os diversos fatores que poderiam influenciar a performance pós-implante (Brown, 1990; Brown e Abbas 1991). Neste sentido, os achados encontrados nos estudos histopatológicos têm auxiliado os pesquisadores a melhor compreender os efeitos da estimulação elétrica ao sistema auditivo, bem como a origem, as causas e os fatores que conduzem às diferentes performances apresentadas pelos usuários de Implante Coclear.

Histopatologia das estruturas neurais nos casos de deficiência auditiva neurosensorial

As células ganglionares (CG), localizadas no canal de Rosenthal, dentro do modíolo, são formadas por duas subpopulações de neurônios: as CG maiores, do tipo I, as quais representam, aproximadamente, 95% dos neurônios auditivos aferentes, e as CG menores, do tipo II. As células do tipo I e II inervam as células ciliadas internas e externas, respectivamente (Javel, 1986).

Em cobaias, as CG do tipo I são neurônios auditivos primários bipolares mielinizados compostos por processos periféricos, realizando sinapses com as células ciliadas internas (CCI), e por processos centrais, que fazem sinapses com neurônios no núcleo coclear. Para sobreviver, as células do tipo I dependem do fornecimento de neurotrofinas por meio da sinapse com a periferia (CCI) e com os alvos centrais. A média das CG, estimada, em indivíduos jovens com audição normal é de 35.000, e, em adultos, de 29.000 (Nadol et al., 1989).

A deficiência auditiva neurosensorial (DANS) pode causar degeneração das estruturas cocleares, de processos periféricos neurais, e a desmielinização, sendo que o processo de degeneração neural pode acontecer primária ou secundariamente à degeneração das células ciliadas e demais estruturas cocleares.

Fisiologicamente, a perda dos processos periféricos pode resultar no aumento dos limiares, devido ao deslocamento do local de geração do potencial de ação em direção ao soma e ao centro do axônio. A desmielinização reflete no aumento da capacitância da membrana, de modo a reduzir a eficiência do neurônio em responder ao estímulo elétrico, aumentando a chance de bloqueio da condução neural. Fibras

neurais privadas de mielina são capazes de conduzir o potencial de ação, mas com prolongados períodos refratários (Shepherd et al., 2004).

A histopatologia das células ganglionares, nos casos de deficiência auditiva neurossensorial, foi estudada, extensivamente, tanto em animais, como em humanos.

O quadro 3 resume os estudos realizados em cobaias e em seres humanos, os quais tiveram como objetivo descrever os achados histopatológicos obtidos nas estruturas neurais, enquanto consequência da deficiência auditiva.

Quadro 3. Resumo dos estudos sobre os efeitos da deficiência auditiva neurossensorial às células ganglionares do nervo auditivo em cobaias e em seres humanos

Estudos em cobaias e seres humanos.	Efeitos da DANS para as CG do nervo auditivo
Hinojosa e Lindsay, 1980.	Após perda das células ciliadas do Órgão de Corti, houve danos aos processos periféricos das CG. A densidade das CG variaram entre os casos.
Ylikoski e Savolainen, 1984.	Existência de diferentes padrões de degeneração das CG: descendente (afetando toda a porção distal do axônio) e ascendente (afetando a porção proximal do axônio e se estendendo a uma distância próxima a dois inter-nódulos em direção ao corpo celular).
Nadol et al., 1989, Nadol, 1997.	Menores densidades de CG foram encontradas no segmento 1 da cóclea.
Nadol et al., 1992.	Perda das CCI não gerou danos às CG. Quando houve degeneração, ela foi mais lenta nos corpos celulares, seguida pelos axônios. Degenerações mais rápidas foram encontradas nos dendritos dos neurônios auditivos.
Shepherd et al., 1993.	Preservação das CG foi reflexo do estado das estruturas do órgão de Corti. Houve forte correlação entre grau de degeneração neural e tempo de surdez.
Zimmermann et al., 1995.	Degeneração das CG: processo lento, afetando primeiro os processos periféricos e, posteriormente, o corpo celular dos neurônios do nervo auditivo. O número médio de CG do tipo I variou de 570 a 123 μm^2 , e do tipo II, de 176 a 42 μm^2 . A degeneração das CG foi significativamente maior na base da cóclea, principalmente nos segmentos onde a degeneração do órgão de Corti foi mais severa. Houve maior degeneração das células do tipo II do que do tipo I.
Michell et al., 1997.	Degeneração das CG: teve início duas semanas após a perda das células ciliadas internas.
Dodson e Mohuiddin, 2000.	Avaliação das respostas das CG do tipo I durante semanas após a aplicação de gentamicina. Houve perda significativa de CG além da 30ª semana após a destruição das CCI. Perda de CG após a destruição de CCI em cócleas de mamíferos ocorreu após um longo período de tempo, com a possibilidade de mais de um fator estar contribuindo para este processo.
Vollmer et al., 2004.	Nervo auditivo: densidade reduzida de CG, desmielinização e degeneração dos processos periféricos dos neurônios (figura 2).

A figura 2 exemplifica a degeneração das CG em animais avaliados após longos períodos de surdez, em comparação com as CG em animais com audição normal (Vollmer et al., 2004).

Figura 2. Micrografia do canal de Rosenthal em animais ouvintes (à esquerda), e após longos períodos de surdez (à direita), evidenciando a perda severa de células ganglionares e a degeneração das fibras neurais radiais.

Fonte: Vollmer, M.; Beitel, R.E.; Schreiner, C.E.; Raggio, M.W.; Snyder, R.L.; Leake, P.A. (2004). Protective and plastic effects of patterned electrical stimulation on the deafened auditory system. Second Quarterly progress report N01-DC-3-1006.

A influência da etiologia da deficiência auditiva para a sobrevivência das estruturas cocleares e neurais foi estudada por diversos autores. Nestes estudos, considerável variabilidade de resultados foi obtida entre os sujeitos avaliados.

Estudos conduzidos por Hinojosa e Lindsay (1980) e Hinojosa e Marion (1983) descreveram o nível de degeneração das células ganglionares em diferentes etiologias da deficiência auditiva de grau profundo. Em todos os sujeitos avaliados, cuja duração da deficiência auditiva foi de, no mínimo, 20 anos, o epitélio sensorial ao longo da membrana basilar estava degenerado. No entanto, o número de células

ganglionares e de seus processos periféricos variou, consideravelmente, entre as diferentes etiologias. Os casos de meningite viral e labirintite bacteriana corresponderam às etiologias que apresentaram o menor número de células ganglionares. Os resultados mais freqüentes, de acordo como tipo de patologia, estão descritos no quadro 4.

Quadro 4. Achados histopatológicos encontrados por Hinojosa e Lindsay (1980) e Hinojosa e Marion (1983) em diferentes etiologias da deficiência auditiva

Etiologia	Estruturas cocleares alteradas	Células do Órgão de Corti	Nervo auditivo
Labirintite bacteriana	Tecido neoformado, fibrose, ossificação nos espaços labirínticos.	Ausência de CCE e CCI, mas presença de células de sustentação.	Ausência de axônios periféricos em várias regiões.
Labirintite viral	Desenvolvimento de Hidropsia endolinfática.	Destruição completa do Órgão de Corti.	Ausência de axônios periféricos.
Labirintite endolinfática viral	Degeneração da estria vascular.	Moderada redução no número de CCE e CCI.	Preservação dos axônios periféricos em 20% a 60% de células ganglionares na maioria dos casos.
Meningite viral	Extensa formação de tecido fibroso e ósseo.	Degeneração completa das CC.	Redução considerável das células ganglionares. Ausência de axônios periféricos.
Trauma Craniano	Degeneração completa da estria vascular.	Preservação parcial das CC.	Redução do número de axônios periféricos.
Ototoxicidade	Degeneração da estria vascular.	Degeneração das CC do Órgão de Corti.	Redução do número de axônios periféricos.
Otosclerose	Degeneração da estria vascular e formação de tecido ósseo.	Redução do numero de CC principalmente na região basal.	Degeneração dos axônios periféricos ao longo da cóclea.
Presbiacusia	Degeneração da estria vascular.	Redução do número de CC.	Degeneração das células ganglionares.

Histopatologia das estruturas cocleares e neurais após o Implante Coclear

A partir do momento em que o IC foi desenvolvido com o intuito de ser utilizado como tratamento para a surdez, os estudos histopatológicos em humanos e em animais puderam avaliar, efetivamente, as alterações nas estruturas cocleares e retrococleares em decorrência da inserção do feixe de eletrodos.

Para avaliar histologicamente o estado do nervo auditivo após certo tempo de implantação de eletrodos, Schindler (1976) analisou os ossos temporais de mais de vinte animais implantados. Comparando a orelha implantada com a não implantada, foram observadas significantes reações na escala timpânica, caracterizadas por: formação de matriz de tecido ósseo ao redor dos eletrodos, presença de células inflamatórias no tecido neoformado em decorrência de trauma no endóstio ou devido à perfuração da membrana basilar, e lesão das células ciliadas na região abaixo do eletrodo, preservando alguns elementos de sustentação. Muitas células ciliadas da cóclea sobreviveram à inserção dos eletrodos, bem como a maioria das células ganglionares espirais e suas fibras radiais. Apenas nos locais onde houve ruptura da membrana basilar, ou fratura da lâmina espiral óssea, foi constatada uma severa degeneração neural.

Shepherd et al. (1991) implantaram, bilateralmente, um gato com um feixe contendo quatro bandas de eletrodos de platina. Não foi observado trauma de inserção. A membrana basilar, o ligamento espiral, a estria vascular e a lâmina espiral óssea permaneceram intactos. Houve formação mínima de tecido em resposta à inserção do feixe de eletrodos. A sobrevivência das células ganglionares foi de aproximadamente 80% para a maior parte da extensão coclear, embora tenha sido reduzida a um nível de 60%, aproximadamente, nos primeiros 10 mm da cóclea. A partir destes resultados, não foi possível concluir se a perda das células ganglionares

ocorreu devido aos efeitos da estimulação, ou em decorrência da degeneração retrógrada após a perda das células ciliadas.

Burton et al. (1996) avaliaram quatro macacos com idades entre 6 e 7 meses, implantados com um feixe com 22 eletrodos, fabricado pela Cochlear Corporation, semelhante ao utilizado clinicamente em humanos. Tecidos ósseo e fibroso neoformados foram visualizados apenas ao redor do local onde estava o feixe de eletrodos, principalmente nos primeiros 25% da escala timpânica. A população de células ganglionares foi reduzida entre 50% a 60% na região basal, e em apenas 10% na região apical. A diminuição no número de células ganglionares não foi claramente relacionada ao mesmo local onde houve perda das células ciliadas. Houve preservação de células ciliadas apicais ao feixe e preservação de populações estimuláveis de células ganglionares espirais. Mesmo após extensos períodos de implantação, houve substancial preservação dos elementos neurais.

Apesar da importância dos estudos com modelos animais, com o intuito de avaliar os efeitos do IC às estruturas auditivas, nem sempre é possível extrapolar aos seres humanos as conclusões obtidas em tais estudos. Portanto, os estudos com ossos temporais de sujeitos que foram, durante a vida, submetidos à cirurgia do IC são essenciais para uma melhor compreensão dos efeitos a longo prazo da implantação dos eletrodos em humanos (Nadol et al., 1989 e 2001).

Johnsson et al., (1982) publicaram um artigo descrevendo os achados histopatológicos em um paciente de 68 anos de idade, usuário de IC monocal bilateral. Houve atrofia do ligamento espiral e da estria vascular, e presença de tecido fibroso na região basal da cóclea. Foi constatada redução do número de células ganglionares, em ambas as orelhas, e de processo degenerativo mais severo atingindo os processos distais do nervo auditivo.

Vinte e dois ossos temporais e um tronco cerebral, provenientes de treze usuários de IC, foram examinados histologicamente por Linthicum Jr. et al. (1991). Dez casos apresentavam IC unilateral, modelo 3M/House e protótipo Symbion. Três casos apresentavam IC bilateral, modelo 3M/House e Nucleus. A duração da deficiência auditiva, antes da implantação, foi em média de 27.5 anos, e o tempo de uso do dispositivo variou entre 1 a 14 anos. Todos os ossos temporais apresentaram quantidades variadas de fibrose no giro basal da cóclea. Os resultados mostraram que as alterações em decorrência da inserção dos eletrodos, quando existiram, não afetaram o número de células ganglionares. Entretanto, foi comum o detrimento dos elementos sobreviventes do órgão de Corti e dos dendritos ao longo de todo feixe de eletrodos.

Fayad et al. (1991) avaliaram 16 ossos temporais de 13 usuários de IC. A duração da deficiência auditiva variou de 5 a 62 anos, e o tempo de uso do dispositivo, de 1 a 14 anos. As principais etiologias da surdez foram: otosclerose, ototoxicidade e fratura do osso temporal. Dentre os sujeitos avaliados, os ossos temporais bilaterais de 9 sujeitos estavam disponíveis, e nos 4 restantes, apenas o lado implantado estava disponível para análise. Os resultados mostraram que houve lesão na porção basal, região na qual o eletrodo atingiu a parede externa da cóclea. Neste nível, foram observados rompimento do ligamento espiral e estria vascular, reabsorção do órgão de Corti, ossificação do endósteo lesado, fratura da lâmina espiral óssea, e degeneração de dendritos. Não houve lesão correspondente das células ganglionares espirais.

Em 1994, Nadol et al. avaliaram os temporais de um paciente usuário de IC Ineraid. A cóclea foi dividida para o estudo histopatológico em seis segmentos,

medidos a partir da janela redonda até o ápice. No segmento coclear entre 6 a 15 mm, os resultados evidenciaram danos à membrana basilar, ao ligamento espiral, à estria vascular e à membrana de Reissner. Foram observadas altas densidades de células ganglionares em todos os segmentos, com exceção do segmento coclear entre 11 a 20 mm, o qual coincidiu com a área de maior ruptura das estruturas cocleares, devido ao trauma da inserção dos eletrodos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de células ganglionares na orelha implantada e na orelha não implantada. Não houve evidência de degeneração das células ganglionares espirais devido à alteração nos elementos de sustentação da cóclea. Resultados semelhantes foram encontrados por Nadol (1997).

Nadol et al. (2001) apresentaram os achados histopatológicos em ossos temporais de oito indivíduos usuários de IC. Os indivíduos foram implantados em idades variando de 52 a 77 anos, e que utilizaram o dispositivo modelo Nucleus 22 ou Ineraid, de 1 a 8 anos. Em todos os sujeitos, os resultados mostraram evidência de trauma ao ligamento espiral e estria vascular, principalmente no giro basal. Distorção e fratura da lâmina espiral óssea também foram observadas em alguns casos. Houve formação de tecido ósseo no local da cocleostomia e de cápsula de tecido ao redor do feixe dos eletrodos, em todos os casos avaliados. Não houve correlação entre a quantidade de tecido neoformado e os resultados de percepção de fala.

Handzel et al. (2005) compararam o número de CG em orelhas implantadas e não implantadas em 11 sujeitos usuários de IC, unilateralmente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de CG na orelha implantada e não implantada, para os três primeiros segmentos da cóclea (basal e medial). No entanto, foi observado menor número de CG no segmento 4 (apical) na orelha com IC. Os

autores associaram esta diminuição do número de CG na região apical a fatores outros, não relacionados diretamente ao trauma da inserção dos eletrodos.

Utilizando microscopia eletrônica de alta resolução, Glueckert et al. (2005) estudaram os ossos temporais de nove indivíduos normais e um portador de deficiência auditiva em consequência de trauma acústico, com o objetivo de avaliar a sobrevivência das estruturas neurais. Com relação ao indivíduo com surdez, usuário de IC perimodiolar, os resultados mostraram que a densidade de inervação da cóclea variou entre a base e o ápice, atingindo uma inervação máxima no segundo giro inferior da cóclea. Foi observada intensa interação entre os neurônios apicais, fato que poderia explicar a degeneração mais lenta nesta região. Fatores genéticos inerentes, bem como diferenças locais na produção de substâncias neurotróficas, também podem estar relacionados ao processo degenerativo mais lento na região medial-apical. Não foi observada fibrose na região apical. Segundo os autores, tal achado sugeriria o favorecimento do crescimento dos processos periféricos em direção ao feixe de eletrodos. A maioria dos axônios mostrou severa alteração no arranjo da mielina. A formação de tecido ósseo entre as CG e as estruturas cocleares contribuiu para o aumento da resistência elétrica e diminuição da eficiência do IC. A energia necessária para estimular as CG esteve diretamente relacionada à densidade de proliferação do tecido fibroso.

O quadro 5 apresenta os principais efeitos causados pela inserção do feixe de eletrodos às estruturas cocleares e neurais, encontrados nos estudos descritos na literatura.

Quadro 5. Efeitos da inserção do feixe de eletrodos intracoclear.

Estudos	Descrição dos achados cocleares e neurais
Shindler, 1976; Burton, 1996; Johnsson, 1982; Linthicum Jr et al., 1991; Fayad et al., 1991; Nadol, 1997; Nadol et al., 2001.	Formação de Tecido Ósseo e Fibroso ao redor do feixe de eletrodos.
Johnsson, 1982 ; Nadol, et al., 1994; Nadol et al., 2001.	Danos às estruturas cocleares.
Johnsson, 1982; Burton, 1996; Fayad et al., 1991.	Destruição das células ciliadas do Órgão de Corti.
Johnsson, 1982; Fayad et al., 1991; Nadol et al., 1994.	Degeneração de dendritos.
Johnsson, 1982; Burton, 1996; Linthicum Jr et al., 1991 ; Nadol et al., 1994, Glueckert et al., 2005.	Preservação das células ganglionares, principalmente na região apical.
Handzel et al. 2005.	Preservação parcial das células ganglionares, principalmente nos segmentos 1 a 3.

2.3 O COMPORTAMENTO DO NERVO AUDITIVO EM RESPOSTA AO ESTÍMULO ELÉTRICO

Este capítulo descreve os estudos relacionados à estimulação elétrica no nervo auditivo, e quais os possíveis efeitos da estimulação liberada pelos eletrodos do IC para as estruturas cocleares e neurais, bem como os fatores que agem na interface eletrodo-tecido.

Estimulação elétrica do nervo auditivo: características gerais

A estimulação elétrica é capaz de eliciar uma resposta no nervo auditivo - o potencial de ação. Este processo é possível graças à existência de um mecanismo inerente aos neurônios dos sistemas sensoriais, destinado a identificar e a codificar determinado tipo de estímulo. Tal mecanismo é denominado código de identificação linear, o qual explica o fato dos neurônios sensoriais responderem de maneira característica a um tipo específico de estímulo, o qual, no caso do sistema auditivo, trata-se do estímulo sonoro. A excitação do axônio, seja ela natural ou artificial, no caso da estimulação elétrica proporcionada pelo IC, irá produzir uma atividade neuronal ao longo das vias auditivas, gerando a percepção do estímulo sonoro no córtex (Kandel et al., 2000).

A partir do potencial de ação, os processos de despolarização e repolarização da membrana celular se propagam ao longo da fibra neural. Estes processos de despolarização e repolarização são caracterizados pelo fluxo de corrente entrando e saindo da membrana do nódulo. Na realidade, o ECAP compreende o registro simultâneo, a partir de um eletrodo de registro, dos potenciais induzidos por estas correntes (Briaire and Frijns, 2005).

O potencial de ação, gerado pelo estímulo elétrico, e propagado ao longo das vias auditivas centrais ao córtex auditivo, difere das respostas obtidas quando o estímulo acústico é apresentado. Comportamentos não-lineares das fibras neurais em resposta a estímulos de múltiplas frequências, a perda da significativa independência entre as respostas eliciadas em diferentes neurônios estimulados, e a ampla diferença no grau de sincronização são as principais diferenças observadas nas fibras neurais em resposta ao estímulo elétrico, as quais não são obtidas quando o estímulo acústico é utilizado.

Especificamente, a perda da independência entre as respostas eliciadas em diferentes neurônios faz com que, em níveis suficientemente fortes de intensidade, o que uma fibra desempenhar, as demais também desempenharão, gerando descargas em alta frequência e significativa sincronização (Shannon, 1989; Javel, 1989; Gordon, 2003).

Estas e outras características (área dinâmica reduzida e maior frequência de disparo dos potenciais de ação) podem ser, ao menos parcialmente, atribuídas à ausência dos mecanismos de decodificação dos sons inerentes à membrana basilar, assim como do processo de transdução das células ciliadas do Órgão de Corti. Comparando-se com a estimulação acústica, as propriedades temporais das respostas geradas pela estimulação elétrica são mais sincronizadas, e a adaptação neural é menor. O maior sincronismo pode ser vantajoso, uma vez que o intervalo das mudanças pode ser mais precisamente transmitido ao sistema nervoso central (Brown e Abbas, 1990a).

Graças ao sincronismo de disparo e transmissão, a informação que atinge o neurônio de segunda ordem é capaz de dispará-lo, gerando um potencial de ação que será transmitido ao longo da via auditiva. A sincronia neural interfere, principalmente, na somação temporal das informações para a geração deste potencial de ação (Abbas, 1998).

As propriedades das respostas neurais, geradas pelos neurônios auditivos, também são influenciadas pelo tempo de surdez. Longos períodos de surdez podem contribuir para alterações nas características de geração e propagação dos potenciais de ação.

Em um estudo realizado por Shepherd et al. (2004), os autores observaram que longos períodos de surdez repercutiram, dentre outros achados, no aumento do limiar. Este aumento foi resultado dos seguintes fatores: deslocamento do local de geração do potencial de ação em direção ao soma ou ao axônio; e aumento da intensidade do estímulo necessário para evocar a atividade em neurônios mais distais, devido à perda dos processos periféricos e à degeneração dos neurônios auditivos próximos ao eletrodo de estimulação; aumento da capacitância da membrana, em função da perda de mielina, resultando na necessidade de um maior nível de corrente aplicado à membrana, para se gerar a despolarização e as alterações na distribuição dos canais de sódio dependentes de voltagem, em decorrência da desmielinização. Em ratos com curtos períodos de surdez, os resultados obtidos mostraram a existência de um aumento da probabilidade de disparo e uma diminuição da latência, com o aumento da intensidade do estímulo, achados semelhante aos ratos normais.

A influência que as características dos axônios exercem no limiar de geração do potencial de ação foi estudada por Solomonow (1989). Segundo o autor, para um dado axônio, a maior parte da corrente estimulatória contorna a fibra, deslocando-se para outros axônios, ou fluindo através de vias de baixa resistência, constituídas pelo meio extracelular. Os axônios, nos quais o fluxo de corrente passa mais facilmente, são os mais excitáveis. De modo geral, os axônios de maior calibre têm o menor limiar para a corrente extracelular, permitindo que uma fração maior da corrente total penetre no axônio, despolarizando-o de maneira mais efetiva. Por essas razões, os axônios de maior calibre são recrutados mesmo com fracos níveis de corrente e, os de menor calibre, são recrutados em intensidades de corrente relativamente grandes.

A configuração do estímulo elétrico e o local de estimulação também interferem na geração do potencial de ação, refletindo nas características do potencial gerado. Javel e Shepherd (2000) classificaram as características das respostas das fibras do nervo auditivo frente à estimulação elétrica e, as associaram com os locais geradores da atividade neural. Gatos com audição normal e com surdez foram avaliados. Foram encontrados dois tipos de respostas neurais. A resposta tipo α apresentou uma atividade neural caracterizada por respostas de curta latência (<0.4 ms), estreita área dinâmica (<2 dB), pequena dispersão temporal (7-15 μ s), e, geralmente, eliciada nos processos centrais das células ganglionares. As respostas tipo β evidenciaram latências mais longas (0.44-0.8 ms), maior área dinâmica (1.5 – 4 dB), e maior dispersão temporal (20-40 μ s), enquanto o local de disparo foi associado aos processos periféricos das células ganglionares.

Ainda no que se refere aos locais geradores do potencial de ação, como a deficiência auditiva neurosensorial profunda é tipicamente associada à degeneração dos processos ganglionares espirais periféricos, o corpo celular das células ganglionares e os processos axonais destas células são considerados os locais de geração do potencial de ação (Shannon, 1998; Rattay et al., 2001; Brors et al., 2002).

Estimulação elétrica do nervo auditivo nos usuários de Implante Coclear

Os efeitos causados pela inserção do feixe de eletrodos às estruturas cocleares e neurais já foram descritos nos estudos histopatológicos com maiores detalhes. No entanto, os efeitos causados pela estimulação elétrica, propriamente dita, serão abordados a seguir.

A estimulação gerada pelo IC, a qual desencadeia a ativação das vias aferentes do sistema auditivo, representa uma oportunidade ímpar para se estudar diretamente às alterações provocadas por esta estimulação ao sistema nervoso auditivo periférico e em níveis organizacionais superiores. Considerando ainda o crescente número de crianças implantadas, é importante que os profissionais que lidam com tal população possam compreender melhor as consequências da estimulação elétrica para o sistema neural auditivo, uma vez que estas alterações, principalmente quando acontecem durante o período crítico de plasticidade do sistema nervoso, apresentam um papel fundamental no desenvolvimento das habilidades auditivas.

Os reais efeitos que a estimulação elétrica liberada pelo feixe de eletrodos causa às estruturas cocleares e às células ganglionares ainda não foram totalmente compreendidos. Conjectura-se, com base na literatura, que as características dos potenciais de ação evocados eletricamente nas fibras neurais, destacando-se a morfologia, a amplitude e o limiar das respostas, dependem de uma série de fatores, dentre os quais poderiam ser elencados: a configuração do estímulo elétrico, propriamente dito, as características da interface eletrodo-tecido neural, as propriedades fisiológicas, o número de células neurais sobreviventes, e a combinação de ambos, tudo isso associado à variável tempo de uso do dispositivo.

Efeitos da estimulação elétrica: a curto e a longo prazo

Como os Implantes Cocleares foram os primeiros dispositivos a restaurar funcionalmente o sistema sensorial auditivo, em princípio, havia dúvidas quanto à possibilidade da estimulação elétrica a longo prazo pode causar prejuízos ao

sistema nervoso. Pensava-se que os campos elétricos poderiam gerar crescimento ósseo na cóclea e ao redor do nervo, bem como lesar os elementos neurais remanescentes (Shannon, 1996).

Considerando estas questões, estudos em animais foram desenvolvidos com intuito de investigar os possíveis efeitos da estimulação, a curto e longo prazo, às estruturas neurais remanescentes.

Leak e Snyder (1993) estudaram os efeitos morfológicos causados pela estimulação elétrica nas células ganglionares espirais em 12 gatos com deficiência auditiva congênita de grau profundo causada por ototóxicos. Os animais foram unilateralmente implantados com o implante Clarion, entre 6 a 16 semanas de idade. Os resultados obtidos mostraram um aumento significativo da densidade neural nas cócleas estimuladas cronicamente, o que não foi observado nas cócleas não estimuladas. Segundo os autores, a estimulação elétrica em gatos, ao menos em parte, pode ter gerado o aumento desta densidade. Os autores também avaliaram o efeito da estimulação elétrica em diferentes regiões cocleares. Um subgrupo recebeu os pares de eletrodos na base, e o outro, mais próximo ao ápice da cóclea. Os resultados mostraram que o aumento da densidade neural foi maior no segmento mais próximo ao par de eletrodos de estimulação, havendo um decréscimo desta densidade nos segmentos mais distantes do par de eletrodos.

Para avaliar os efeitos da estimulação elétrica a longo prazo, Michell et al. (1997) utilizaram diferentes frequências de estimulação (250, 1000 e 2750 Hz), em quarenta e duas cobaias com deficiência auditiva causada por ototóxicos. As cobaias foram divididas em grupos, sendo que um grupo foi implantado e recebeu estimulação (A), outro foi implantado, mas não recebeu estimulação (B), e um

terceiro grupo não foi implantado (C). O grupo A foi subdividido em animais que receberam estimulação semanalmente e animais estimulados diariamente, durante 42 dias. Os resultados mostraram que houve formação de tecido ósseo nas orelhas implantadas, ao longo do feixe de eletrodos. Houve uma melhora na sobrevivência das células ganglionares em todas as condições de estimulação, em comparação ao grupo que não recebeu estimulação e ao grupo não implantado.

Dodson e Mohuiddin (2000) encontraram resultados semelhantes, confirmando a possibilidade da ativação do nervo auditivo pela estimulação elétrica resultar em uma maior preservação no número de CG no lado estimulado, quando comparados com o lado não estimulado em cobaias. Segundo estes autores, a estimulação elétrica pode ter sido a responsável por prevenir a perda da camada de mielina, ou por estimular a remielinização, aumentando a sobrevivência neural.

Os efeitos da estimulação elétrica gerada pelo IC também foram descritos por Klinke e Hartmann (1997). Segundo os autores, as vias auditivas centrais em gatos congenitamente surdos não transmitiam a informação do sinal acústico do ambiente ao córtex. Diante desta situação, foi observada a imaturidade nas sinapses. Somente após a maturação das mesmas, no caso, observada após o IC, as estratégias de processamento do estímulo acústico poderiam ser adquiridas.

A análise de três ossos temporais em humanos, realizada por Terr et al. (1989), os quais apresentaram diferentes tempos de uso do IC (5-9 anos), mostrou não haver diferenças qualitativas e quantitativas substanciais entre as estruturas neurais submetidas a curtos e longos períodos de estimulação. As alterações histopatológicas encontradas no nervo auditivo foram associadas, pelos autores, a outros fatores, como por exemplo, a ocorrência de processos degenerativos, ou devido a características da própria etiologia da surdez e não à exposição ao estímulo elétrico.

Investigações recentes têm identificado diversos mecanismos celulares e moleculares para preservar ou regenerar as células ganglionares. Dentre elas, destacam-se: a pesquisa com fatores neurotróficos e com células-tronco, e a investigação sobre a restauração da atividade neural via estimulação elétrica. Para Hardie (1998), o elemento crucial para evitar a resposta celular degenerativa é a possibilidade de se manter a atividade elétrica do nervo auditivo.

Segundo Roehm e Hansen (2005), além dos fatores tróficos, tanto a atividade sináptica, como a elétrica, ao nível da membrana, proporcionam refinamento adicional à circuitaria neuronal. Resultados encontrados em modelos animais têm demonstrado que a reposição dos fatores neurotróficos e/ou a utilização da estimulação elétrica, via IC, atenuaram o processo de degeneração das células ganglionares, contribuíram para a ativação de células neurais ao longo do tempo, e para a manutenção da inervação coclear aferente. Durante tais processos, o íon Cálcio (Ca^{2+}) apresenta significativa participação. In vivo, a partir da estimulação elétrica gerada pelo IC, a despolarização das células ganglionares leva a um aumento da concentração do íon Cálcio (Ca^{2+}) intracelular, via ativação dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Este aumento do Ca^{2+} intracelular ativa múltiplas cascatas enzimáticas, fundamentais para a sobrevivência da célula.

Modelo do Dispositivo Interno

No que se refere aos eletrodos intracocleares, segundo Spelman (1989), quando são destinados a injetar uma corrente elétrica em tecidos e a registrar os potenciais evocados resultantes, estes eletrodos devem ser feitos de materiais que minimizem a geração de produtos tóxicos. O feixe de eletrodos deve ser pequeno

para minimizar os danos ao tecido, e para que seja possível obter um número apropriado de amostras espaciais dos tecidos neurais. Eletrodos com tamanho reduzido requerem menores níveis de corrente, uma vez que a densidade da corrente na superfície do eletrodo de estimulação deve ser mantida em níveis seguros, evitando-se alterações químicas nas regiões próximas ao tecido neural.

Nos últimos anos, têm sido observados muitos avanços na tecnologia empregada nos Implantes Cocleares com objetivo de melhorar a percepção de fala e a interação com as estruturas cocleares e neurais. A interface entre eletrodo e nervo auditivo, dada a importância desta região para a transmissão do fluxo da corrente elétrica que atinge o nervo auditivo, tornou-se alvo das inovações tecnológicas desenvolvidas nos modelos de Implantes Cocleares.

Baseado em estudos experimentais, Implantes Cocleares contendo feixe de eletrodos posicionados mais próximos do módolo (feixe de eletrodos perimodiolares), com eletrodos apresentando metade da superfície de contato, denominados de eletrodos “meia banda”, foram desenvolvidos. Tais modelos, como é o caso do modelo Nucleus 24R (CS) ilustrado na figura 3, têm a finalidade de: reduzir os níveis de corrente necessários para estimular as fibras do nervo auditivo, aumentar a área dinâmica para estimulação, evitar a interação entre diferentes populações de fibras, e tornar o estímulo elétrico cada vez mais efetivo em eliciar uma resposta neural, proporcionando a possibilidade de criação de novas estratégias de codificação da fala (Sauders et al., 2002).

Figura 3. Raio X do Implante Coclear modelo Nucleus 24 R (CS) – Contour. Fonte: Clark, G. M. Cochlear Implant in children: safety as well as speech and language. Int Congress Series, v.1254, p.7-25, 2003.

Com o objetivo de comparar os diferentes modelos de feixes intracocleares, no que se refere ao nível de corrente necessário para estimular as fibras auditivas, Saunders et al. (2002) avaliaram as modificações nos níveis psicofísicos e nos valores das impedâncias, entre intervalos superiores a 12 semanas. Foram avaliados 21 usuários de Implante Coclear Nucleus 24R (CS) – Contour, e 36 usuários de Nucleus 24 R (ST) – Standard. Com base nos resultados obtidos, os autores encontraram diferentes padrões de crescimento de tecido fibroso, após a inserção do feixe de eletrodos e a estimulação entre os dois modelos de implante. Maiores níveis de impedância foram obtidos nos eletrodos do modelo Contour, principalmente na região basal. Os autores associaram tal achado à formação de uma cápsula de tecido fibroso na região basal.

Impedância dos eletrodos e Campos Elétricos

Independente do modelo de eletrodo utilizado, a modificação na impedância dos eletrodos também interfere no processo de estimulação elétrica das fibras do nervo auditivo.

Segundo Hughes et al. (2001), tais modificações, atribuídas às alterações químicas que ocorrem na interface eletrodo-tecido, teriam início a partir da ativação do feixe de eletrodos. Após a ativação, uma camada hídrica tende a se formar na superfície do eletrodo. O resultado final dessa camada hídrica é um aumento da área de contato dos eletrodos, a qual, dessa maneira, contribuiria para a diminuição dos valores de impedância, quando obtidas no momento da cirurgia e após a ativação. A maior superfície de contato dos eletrodos basais, associada ao maior volume coclear nesta região, também foram considerados fatores que contribuíram com a diminuição dos valores de impedância.

Modelos experimentais indicaram que a medição das impedâncias é influenciada pela separação entre os pares de eletrodos, pela separação entre as fontes de energia (figura 4) e os sensores de voltagem, e pela proximidade do feixe de eletrodos aos limites do tecido. Em 1993, Miller et al. observaram um maior recrutamento de fibras neurais, mensurado pela onda I do EABR, em feixes de eletrodos posicionados em regiões intermediárias. Segundo os autores, tal posição proporcionou campos de excitação irrestritos, não limitados pelas altas impedâncias presentes em inserções mais próximas ao modíolo.

Figura 4. Impedância entre o eletrodo ativo e o de referência: Influência da voltagem (V) e da corrente elétrica. Fonte: Cochlear Corporation. Nucleus NRT 3.0. Englewood, Cochlear Co. 2002. 1 cd-rom.

Independente do modelo de Implante Coclear utilizado e da proximidade do feixe de eletrodos das fibras neurais, os eletrodos intracocleares, quando estimulados, geram determinados padrões de campos elétricos dentro da cóclea. Nas proximidades dos elementos neurais, esses campos surgem como gradientes de voltagem extracelular, os quais percorrem toda a extensão dos neurônios (Finley et al., 1989).

Os campos elétricos são gerados entre dois eletrodos polarizados com diferentes voltagens, imersos em um meio, cuja resistência é menor que infinito e maior que 0. Os campos elétricos formam contornos elípticos de voltagem e de corrente ao redor de cada eletrodo, sendo que a corrente elétrica sempre flui do pólo positivo (eletrodo de estimulação) para o negativo (eletrodo de registro). Alterações nas resistências do meio podem distorcer os contornos elípticos, podendo interromper ou modificar as vias das correntes elétricas (Parkins, 1995).

Os campos de voltagem extracelular produzem um fluxo de corrente para dentro e para fora dos elementos neurais, dependendo das impedâncias locais de suas

membranas, bem como da magnitude e da direção da corrente em relação ao eixo do neurônio. Para as fibras mielinizadas, o vetor mais efetivo da corrente é o paralelo à fibra. Se os elementos neurais forem suficientemente despolarizados, os potenciais de ação gerados irão propagar-se, ao longo dos axônios, até o núcleo coclear. Globalmente, estes eventos ocorrem simultaneamente, mas em estágios diferentes entre a população neural, produzindo um conjunto de respostas neurais à estimulação (Finley et al., 1989; Parkins, 1995).

Resultados semelhantes foram encontrados por Kral et al. (1998). Estes autores investigaram a resolução espacial do estímulo elétrico liberado pelo feixe de eletrodos inserido na cóclea de gatos. Os campos dos potenciais gerados pelos eletrodos foram mensurados em um reservatório contendo solução salina. Segundo os autores, a magnitude dos campos elétricos não foi o fator determinante na estimulação dos neurônios. A efetividade da estimulação elétrica, em atingir os limiares das fibras, dependeu da exata orientação das fibras dentro do campo elétrico. Correntes perpendiculares às fibras nervosas foram menos efetivas do que correntes paralelas às fibras. Houve uma melhora na resolução espacial do estímulo intracoclear no ápice da cóclea.

Dentre os achados constatados nos estudos *post-mortem*, no que se refere às alterações que ocorrem na interface eletrodo-tecido, ao longo do tempo de exposição à estimulação elétrica, destaca-se a existência de formação de tecido fibroso.

Segundo Shepherd et al., 1991, é provável que exista um encapsulamento do feixe de eletrodos por tecido fibroso após a implantação. O crescimento de tecido ao redor do eletrodo tende a aumentar a impedância no local ao longo do tempo, resultando em pulsos de corrente assimétricos, e afetando a distribuição da corrente

dentro da cóclea. O conjunto destas alterações pode contribuir para que haja alterações na percepção auditiva. Tais considerações também foram realizadas por outros autores (Finley et al., 1989; Charlet de Sauvage et al., 1997).

A empresa fabricante do Implante Coclear considera, de fato, que as mudanças nos valores da impedância, ao longo do tempo de uso do IC, podem ser explicadas como sendo o resultado da camada de tecido protetor que cresce ao redor do feixe de eletrodos, considerada uma reação natural do organismo a um corpo estranho, mesmo se tratando de um material biocompatível. No entanto, outras alterações anatômicas, hormonais, alérgicas, biológicas e/ou eletroquímicas podem ocorrer após a inserção, ou após a ativação dos eletrodos.

No entanto, apesar da existência das variações nos valores da impedância, os níveis T e C, assim como a percepção dos sons, não se alteraram, pois o IC contém um sistema de fonte de corrente, o qual, automaticamente, mantém a corrente necessária para estimular as fibras do nervo auditivo, mesmo havendo alterações nos valores da impedância. Este sistema funciona adequadamente, exceto nos casos em que a impedância atinge valores tais, que levam o sistema a um estado de “fora de compliância” (Cochlear Corporation, 1999).

Potenciais Evocados Auditivos para avaliar os efeitos do estímulo elétrico

Uma maneira de acompanhar as modificações que ocorrem, desde a liberação do estímulo pelos eletrodos, até o comportamento neural em resposta a este estímulo, dá-se por meio da avaliação periódica dos potenciais auditivos eletricamente evocados. Para Brown et al. (1994), as respostas evocadas registradas podem fornecer valiosas informações a respeito dos processos que norteiam a geração e a

transmissão do fluxo elétrico, uma vez que refletem a interação entre a interface eletrodo-tecido neural. Estudos modificações nas ondas dos potenciais evocados (EABR e ECAP), principalmente durante os primeiros meses de uso do IC.

Shepherd et al. (1994) examinaram os efeitos tróficos, a longo prazo, da estimulação elétrica do nervo auditivo em oito gatos, implantados unilateralmente. Foram registrados os potenciais auditivos evocados eletricamente durante um período superior a quatro meses. Não foram observadas alterações significativas ao longo do tempo, com exceção do aumento da amplitude das respostas obtidas no EABR (Electrically Evoked Auditory Brainstem Response). Os limiares permaneceram relativamente estáveis. Para os autores, estas alterações resultaram de modificações na distribuição da corrente intracoclear devido ao encapsulamento dos eletrodos pelo tecido fibroso, não podendo ser justificadas por alterações no estado ou recrutamento das fibras auditivas.

Shepherd e Javel (1997) avaliaram os potenciais evocados em seis gatos implantados que receberam estimulação elétrica crônica. Foram observados: aumento do período refratário, respostas assistemáticas ao estímulo elétrico, aumento dos limiares do EABR, e diminuição da amplitude do ECAP ao longo de tempo. Os autores consideraram que o valor da amplitude da onda I do EABR foi um apropriado indicador da sobrevivência das células ganglionares. Segundo os autores, tais resultados podem ter sido reflexo da degeneração dos processos periféricos e da menor participação das fibras neurais para gerar o ECAP, de modo a alterar, significativamente, as propriedades neurais, tais como, a capacitância e a resistência da membrana neural, além da permeabilidade dos canais de sódio e potássio. Com o tempo, podem ter ocorrido alterações na impedância elétrica em diferentes locais da cóclea, afetando a distribuição dos campos elétricos durante a estimulação.

Outros autores não relacionam as alterações nas respostas neurais à qualidade ou à quantidade de corrente elétrica que atinge as estruturas neurais. Para Shepherd e Hardie (2001), os potenciais evocados auditivos podem apresentar uma melhora nos registros ao longo do tempo de uso do IC. Esta melhora pode ser atribuída a mecanismos de plasticidade das fibras neurais em resposta ao estímulo elétrico. Para estes autores, a perda dos processos periféricos das células ganglionares, associada à desmielinização das mesmas, elevam o limiar e prolongam a latência dos potenciais evocados, além de alterarem as propriedades refratárias e temporais das fibras neurais. A despolarização das fibras neurais constitui uma fonte substancial de suporte neurotrófico para as células ganglionares espirais.

2.4 ENTENDENDO O IMPLANTE COCLEAR

Este capítulo contém uma breve descrição sobre o Implante Coclear Nucleus 24, seus componentes, funcionamento e softwares de programação.

Considerações iniciais

Dentre as denominadas “próteses neurais”, os Implantes Cocleares são os exemplos mais bem sucedidos da classe de dispositivos biomédicos. O objetivo principal das próteses neurais é corrigir as disfunções do sistema motor ou sensorial, por meio da utilização de componentes eletrônicos, os quais irão substituir elementos ausentes ou danificados do sistema neural (Loeb, 1996).

Mais do que qualquer outro sentido, a audição depende da detecção de flutuações do estímulo sonoro ao longo do tempo. O sinal acústico caracteriza-se por flutuações contínuas de uma única variável, a pressão sonora. Os componentes interno e externo do Implante Coclear são responsáveis por converter a informação acústica em estímulos elétricos, preservando as características mais relevantes do sinal sonoro, de modo a proporcionar ao usuário uma adequada percepção dos estímulos ambientais (Shannon, 1998).

Componentes e Funcionamento

O IC Nucleus 24 apresenta dois componentes: interno e externo. O componente interno é composto por: antena transmissora interna, receptor/estimulador envolvido hermeticamente em uma cápsula de titânio e coberto por silicone, dois eletrodos de referência extracocleares, e o feixe contendo 22 eletrodos de estimulação, localizados na cóclea. Os eletrodos extracocleares diferem quanto ao tamanho e localização. O eletrodo menor é o eletrodo bola, posicionado abaixo do músculo temporal, e o eletrodo maior é o eletrodo placa, localizado no corpo do receptor-estimulador.

A Cochlear Corporation, que fabrica os Implantes Cocleares Nucleus, apresenta diversos modelos de componente interno [Nucleus CI 24M; Nucleus CI 24R (ST); Nucleus Double Array; Nucleus CI 24R (CS); Nucleus CI24R (CA)].

Os modelos CI 24R (CS) e o CI 24R (ST) podem ser visualizados na figura 5. O modelo CI 24R (CS) apresenta o feixe de eletrodos perimodiolar, posicionados próximos ao modíolo, mediante a retirada de um estilete. Os eletrodos intracocleares deste modelo são denominados de “meia banda”, pois cada ponto de contato apresenta metade da superfície dos eletrodos dos modelos de eletrodos anteriores, dentre eles o modelo Nucleus 24R (ST). As superfícies de contato variam de 0,31 a 0,28 mm², no Nucleus 24R (CS), e de 0,58 a 0,38 mm², no Nucleus 24 R (ST) (Cochlear corporation, 2002).

Figura 5. Componentes internos do Implante Coclear da Cochlear Corporation. À esquerda, modelo Nucleus 24R (ST), e à direita, Nucleus 24 R(CS).

Fonte: Cochlear Corporation. Technical reference manual: Nucleus 24 cochlear implant system. Cochlear Corporation, R126 V. 2.0, Jan. 2002.

O componente externo é composto por: antena transmissora, microfone, cabos, e processador de fala, o qual pode ser de caixa ou retroauricular. Neste último, o microfone e o processador de fala constituem um único aparelho. Os modelos de processadores mais atuais, comercializados no país, são: Sprint e o Esprit 3G (figura 6).

Figura 6. À esquerda, processador de Fala Sprint, cabos, microfone (bege) e antena externa (marrom). À direita, processador de fala Esprit 3G, cabo e antena externa.

Fonte: Cochlear Corporation. Technical reference manual: Nucleus 24 cochlear implant system. Cochlear Corporation, R126 V. 2.0, Jan. 2002.

A antena transmissora externa contém um magneto que é atraído pelo magneto interno. Esta atração é responsável por manter a antena posicionada, adequadamente, na cabeça do usuário. Os sinais acústicos são captados pelo microfone e enviados ao processador de fala para serem analisados, digitalizados, e codificados em estímulos elétricos, os quais serão transmitidos, via antena externa, aos componentes internos. A antena transmissora externa envia a energia e o código digital, via carregador de rádio frequência, à antena interna. O receptor/estimulador irá decodificar as informações, liberando-as, por meio de pulsos elétricos bifásicos, ao feixe de eletrodos inseridos na cóclea. A localização ideal do feixe de eletrodos é o mais próximo possível dos dendritos, ou das estruturas neurais periféricas (Shepherd et al, 1992).

Os modelos de processadores retroauriculares não são compatíveis com a realização da telemetria de respostas neurais, uma vez que não apresentam, em seu circuito interno, os componentes eletrônicos necessários para realizar a telemetria reversa. Como este estudo baseou-se na realização da telemetria de respostas neurais, maior ênfase será dada ao processador de fala do tipo caixa – Sprint (Cochlear Corporation, 2002).

O Sprint tem a capacidade de enviar as informações empregando frequências de transmissão de até 5.0 MHz. Este processador armazena quatro tipos diferentes de programas ou mapas, os quais podem incorporar diferentes estratégias de codificação de fala. Este processador possui controles independentes de sensibilidade do microfone e de volume. Em vermelho, está esquematizada a arquitetura interna do Sprint (figura 7):

Figura 7. Arquitetura interna do processador de fala Sprint.

Fonte: Cochlear Corporation. Technical reference manual: Nucleus 24 cochlear implant system. Cochlear Corporation, R126 V. 2.0, Jan. 2002.

Programação do Processador de fala: Do som ao estímulo elétrico

A programação do processador de fala é o procedimento realizado periodicamente nos usuários do Implante Coclear, com o objetivo de ajustar o dispositivo de acordo com as necessidades individuais de cada usuário, e de modo que o IC possa fornecer estimulação confortável e utilizável para estes sujeitos. A programação do processador de fala envolve: a seleção dos parâmetros e a pesquisa dos níveis de estimulação, em cada canal de estimulação. Ambos os procedimentos são necessários para que os sinais gerados pelos eletrodos possam excitar as fibras auditivas neurais, e conseqüentemente, proporcionar a percepção dos sons ambientais (Brown et al., 2000).

Os equipamentos necessários para a programação do processador de fala são: computador contendo um software de programação, interface de programação, processador de fala, antena transmissora, e demais acessórios que compõem os componentes externos. A interface de programação proporciona a comunicação entre o computador e o processador de fala do usuário. Esta conexão permite a transmissão dos pulsos elétricos do processador à antena externa, enviando-os ao componente interno via radiofrequência. Os clínicos utilizam softwares especializados para selecionar os parâmetros necessários capazes de traduzir a informação acústica em estimulação elétrica (Hughes et al., 2000).

O quadro 6 apresenta os principais parâmetros do software R 126 versão 2.1 para os Implantes Cocleares Nucleus 24, os quais podem ser ajustados pelo fonoaudiólogo durante a programação do processador de fala.

Quadro 6. Principais parâmetros de ajustes do software R. 126 v. 2.1

Parâmetro do software	Opções
Estratégia	ACE (Advanced Combination Encoders), SPEAK (Spectral Peak), CIS (Continuous Interleaved Sampler).
Modo de estimulação	CG (Common Ground), MP1 (Monopolar 1), MP2 (Monopolar 2), MP1+2 (Monopolar 1+2), BP (Bipolar) e variações.
Duração do pulso	25 a 400 μ s.
Número de Canais	Até 22 canais.
Número de máximas	6 a 20.
Intensidade da corrente elétrica	25 μ A a 1,75mA.
Frequência de estimulação	250 a 2400 pps.

Depois de selecionados os parâmetros, o próximo procedimento é a determinação da área dinâmica útil para a estimulação elétrica, em cada canal (figura 8). A determinação da área dinâmica consiste na pesquisa do limiar (nível T – *Threshold level*) e do nível de máximo conforto (nível C – *Most Comfortable level*). O limiar refere-se à menor quantidade de corrente capaz de eliciar, consistentemente, uma sensação auditiva. Geralmente, é estabelecido pela confirmação do limiar em 50% das apresentações. O nível C pode ser definido como o nível máximo de estimulação capaz de produzir uma sensação confortável. É importante que a área dinâmica seja definida de maneira acurada, pois a fala e os sons ambientais serão apresentados entre os níveis T e C estipulados (Brown et al., 2000).

Figura 8. Tela de programação do software R 126 versão 2.1. Destaque para a área dinâmica (em unidades de programação), limitada pelos Níveis T em verde e Níveis C em vermelho.

Modos de estimulação

A estimulação elétrica produz um fluxo de corrente entre um eletrodo ativo e um indiferente. A separação física entre o eletrodo ativo e o indiferente determina a propagação, ou a extensão, da corrente elétrica que alcança o tecido neural, e desta maneira, controla a área nas quais as terminações nervosas serão estimuladas. Juntos, o par de eletrodos forma o canal de estimulação (Rance e Dowell, 1997). O modo de estimulação descreve a localização do eletrodo indiferente (referência) relativo ao eletrodo ativo (estimulação). Há três categorias básicas de modos de estimulação, como mostra a figura 9: modo Common Ground (CG), Bipolar (BP), e Monopolar (MP).

Figura 9. Feixe de eletrodos intracoclear mostrando o fluxo de corrente (traçado verde) entre o eletrodo ativo (vermelho) e o de referência (azul). No modo monopolar, o eletrodo de referência é sempre um eletrodo extracoclear (círculo azul).

Fonte: Nevison, B. Advanced IT Waveform Interpretation. Important Considerations. [mensagem pessoal] [recebida em jan/2006]. E-mail para Liege Tanamati (liegeft@hotmail.com)

No modo BP, o eletrodo ativo e o indiferente localizam-se dentro da cóclea. Dependendo da configuração do modo BP selecionado, o eletrodo ativo pode estar próximo ou distante do eletrodo de referência. No modo BP verdadeiro, o eletrodo indiferente é localizado imediatamente ao lado do eletrodo ativo, na direção apical. No modo BP +1, o eletrodo de referência é o segundo eletrodo após o eletrodo ativo, no sentido apical. Quanto menor a distância entre o eletrodo ativo e o indiferente, maior será a corrente necessária para alcançar os níveis T e C, provavelmente, devido à menor quantidade de tecido neural estimulado.

No modo CG, um eletrodo intracoclear é selecionado como sendo o ativo, e todos os demais eletrodos do feixe, conectados eletronicamente entre si, formam o eletrodo de referência. Neste modo de estimulação, altos níveis de corrente são necessários para se obter os níveis T e C. No entanto, estes níveis são inferiores aos níveis utilizados pelo modo bipolar.

Quando o modo de estimulação escolhido é o bipolar ou o CG, os eletrodos extracocleares não são utilizados. O circuito integrado do IC, automaticamente, gera um modo de alta impedância, de modo que a corrente não é capaz de fluir aos eletrodos extracocleares (Cochlear corporation, 2002).

No modo MP, o eletrodo ativo é intracoclear e o indiferente, extracoclear. O modo MP1 indica que a corrente flui entre o eletrodo ativo intracoclear e o eletrodo bola. Já o modo MP2 indica que a corrente flui entre o eletrodo ativo intracoclear e o eletrodo placa. E, por fim, o modo MP1+2 indica que a corrente flui entre o eletrodo ativo intracoclear e ambos os eletrodos extracocleares (bola e placa).

Devido ao fluxo de corrente no modo monopolar estimular varias populações de fibras neurais, a vantagem de se utilizar este modo de estimulação é que menores níveis de corrente são necessários para se alcançar os níveis T e C, e maiores frequências de estimulação podem ser utilizadas (Saunders et al., 2002).

Características da estimulação elétrica gerada pelo Implante Coclear

Os pulsos de corrente bifásica, com carga balanceada, enviados aos eletrodos ao longo do feixe não causam efeitos adversos aos sistemas biológicos. Tal padrão de estimulação garante que o processo de injeção de carga seja ativado via reações eletroquímicas reversas, localizadas na interface eletrodo-tecido, conseqüentemente, minimizando a possibilidade de liberação de produtos eletroquímicos no meio físico. Portanto, ao final do pulso, nenhuma carga permanece dentro do tecido ou na banda do eletrodo (Haenggeli et al., 1998).

As características da corrente elétrica, destacando-se a amplitude e a duração do pulso, são essenciais à codificação da intensidade do estímulo. Sabe-se que a

percepção de *loudness* é determinada pela carga elétrica liberada pelo par de eletrodos (Patrick et al., 1997). O produto dos parâmetros, amplitude e duração do pulso bifásico, controla a quantidade de carga elétrica real. Aumentando-se a amplitude do pulso e/ou a largura da duração do pulso, tem-se uma maior quantidade de carga sendo liberada. Quanto maior a carga na interface eletrodo-tecido neural, maior a loudness percebida pelo usuário.

A amplitude dos pulsos é definida em unidades de nível de corrente, e varia de 1 a 255 unidades de programação (up). Estas unidades são, aproximadamente, proporcionais ao log da corrente do estímulo, e tipicamente varia de 10 μA a 1.75 mA, como mostra o quadro 7 (Abbas et al., 1999).

Quadro 7. Relação entre o nível de corrente real (μA) e as unidades de programação (up).

Nível de Corrente Real	Unidades de programação – software Nucleus
25 μA	45 up
50 μA	79 up
100 μA	114 up
200 μA	148 up
300 μA	168 up
400 μA	182 up
500 μA	193 up
600 μA	202 up
700 μA	210 up
800 μA	216 up
900 μA	222 up
1,0 mA	227 up
1,25 mA	238 up
1,5 mA	247 up
1,75 mA	255 up

Distribuição dos canais de frequência

A estimulação elétrica liberada pelo IC tenta preservar o tonotopismo coclear. O resultado da estimulação de diferentes canais, com frequências de estimulação idênticas, consiste na percepção de diferentes tonalidades, refletindo a organização tonotópica das fibras neurais auditivas (Shannon, 1998). O eletrodo 22 produz a sensação de tom mais grave, e o eletrodo 1, a de mais agudo. A faixa de frequência difere dependendo do processador de fala utilizado e da tabela de frequência selecionada no software. No processador de fala Sprint, a faixa de frequência varia de 188 Hz a 7938 Hz.

Comunicação Bidirecional do Implante Coclear: Sistema de Telemetria

Os IC Nucleus 24 foram os primeiros modelos de implante desenvolvidos com a capacidade de possibilitar a comunicação bidirecional da informação entre o hardware de programação (componentes externos + computador) e o componente interno do IC, usando um código de RF. Esta comunicação bidirecional é denominada Telemetria.

Após enviar os estímulos elétricos ao componente interno, o processador de fala recebe e encaminha ao computador a informação diagnóstica do componente interno do dispositivo, referente à funcionalidade de todo o sistema eletrônico (Hughes et al., 2001).

O Implante Coclear disponibiliza três tipos de telemetria:

1. Telemetria de Impedância ou Telemetria de voltagem:

Na etapa intra-operatória e nos retornos para o mapeamento dos eletrodos, nos usuário de IC, faz-se necessária a verificação do estado e da funcionalidade do dispositivo interno e externo. Estes parâmetros, relacionados à integridade do dispositivo eletrônico, podem ser mensurados por meio da realização da Telemetria de Impedância dos eletrodos.

A Telemetria de Impedância é a medida da resistência ao fluxo de corrente exercida pelo fio condutor, pelos eletrodos, pelos fluídos, e pelo tecido biológico. Calcula a impedância dos eletrodos e da interface eletrodo-tecido, por meio da mensuração do fornecimento de energia, da voltagem de saída do eletrodo, e do fluxo de corrente através de cada eletrodo (Durrant e Ferrano, 2000).

Segundo Hughes et al. (2001), a impedância dos eletrodos inclui um significativo componente reativo. Os valores de impedância são medidos ao final do pulso bifásico e, conseqüentemente, incluem tanto o acesso à resistência – amplamente determinado pelos tecidos ao redor do eletrodo (perilinfã, tecido fibroso), - como ao componente reativo (camadas hídricas). A unidade de medida da impedância é expressa em Ohm, obtida através da divisão:

$$\text{Impedância (Ohm)} = \frac{\text{Voltagem}}{\text{Corrente}}$$

A medida da impedância dos eletrodos é realizada em quatro modos de estimulação (CG, MP1, MP2, MP1+2). Durante o teste, os eletrodos são estimulados com níveis de corrente correspondentes a 100 μ p, e duração do pulso de 25 μ s. O software automaticamente lê 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.

Valores de impedância de 0.565 kOhm a 30 kOhm, no modo CG, e entre 0 kOhm e 30 kOhm, no modo monopolar, são considerados normais. 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. Por outro lado, impedâncias abaixo dos valores normais indicam um curto circuito, de modo que o eletrodo, ou o seu fio condutor, podem estar em contato com outro eletrodo, ou com outro fio condutor. A Cochlear Corporation sugere que a impedância dos eletrodos, no modo CG, seja realizada como procedimento de rotina, pois assegura a identificação de eletrodos com circuito aberto e com curto-circuito, os quais poderiam permanecer não identificados no modo monopolar (Cochlear corporation, 2002).

A realização da telemetria de impedância, como procedimento de rotina, pode ser justificada com base nos estudos que demonstram a presença de alterações histológicas na cóclea e de alterações no estado de carregamento da corrente, no momento da ativação dos eletrodos e ao longo do tempo de uso do dispositivo (Shepherd et al., 1991; Clark, 1995; Hughes et al., 2001).

2. Telemetria de Compliância:

A compliância refere-se à capacidade do IC em liberar a voltagem suficiente para gerar um nível de corrente elétrica esperada nos canais de estimulação. Durante a pesquisa psicofísica e o registro da Telemetria de Respostas Neurais, a telemetria de compliância, continuamente, monitora a fonte de corrente de saída para os eletrodos, indicando em quais situações o IC não consegue prover a voltagem suficiente para gerar o nível de corrente elétrica programado. Nestes casos, aparece uma mensagem “fora de compliância”. Esta informação permite ao clínico modificar os parâmetros de estimulação, quando necessário (Cochlear Corporation, 2004).

3. Telemetria de Respostas Neurais (NRT):

A Telemetria de Respostas Neurais é um tipo de telemetria, disponível nos IC Nucleus 24, a qual permite o registro do potencial de ação composto do nervo auditivo, no momento da cirurgia, e nos acompanhamentos pós-operatórios. Os próprios eletrodos intracocleares e extracocleares do IC realizam a estimulação direta das fibras do nervo auditivo e o registro do ECAP. Trata-se de um procedimento rápido, não invasivo, o qual requer os mesmos equipamentos utilizados para a realização da programação do processador de fala (Abbas et al., 1999).

2.5 TELEMETRIA DE RESPOSTAS NEURAI

Neste capítulo, serão descritos aspectos relevantes referentes à Telemetria de Respostas Neurais: histórico, características, registro, funções disponíveis, análise das respostas, e aplicações clínicas.

Histórico

Denominada NRT, este método foi desenvolvido a partir das técnicas de mensuração do ECAP, utilizadas por Brown, 1990. Nesta época, Brown et al. realizaram as primeiras pesquisas em seres humanos, registrando o potencial de ação do nervo auditivo evocado eletricamente em usuários de IC Ineraid. Este procedimento foi uma adaptação do paradigma descrito por Charlet de Sauvage et al. (1983). Dos seis eletrodos intracocleares, dois foram selecionados como eletrodos de estimulação. Estes eletrodos foram monitorados por meio de um plug percutâneo, posicionado permanentemente no osso temporal. As respostas registradas em 11 sujeitos, apresentaram em um único pico negativo, o qual ocorreu com uma latência de 0.4 ms, aproximadamente, com amplitudes maiores que 160 μ V.

Ainda em 1990, Brown e Abbas analisaram a resposta do ECAP em três gatos adultos. Os autores encontraram ECAP com respostas trifásicas, ou seja, com dois picos negativos e um positivo, diferentemente dos humanos.

Em 1992, o software da Telemetria de Respostas Neurais foi disponibilizado para pesquisas, com o IC Nucleus 24. A validação dos componentes da NRT ocorreu em 1994, a partir de estudos realizados com animais, conduzidos por Abbas. Em 1995, Norbert Diller e WaiKong Lai começam a desenvolver o software da NRT, em Zurique. A validação laboratorial da NRT aconteceu em 1996, momento em que foi realizado o primeiro registro bem sucedido do ECAP pela NRT em seres humanos. Para realizar estas medidas, o IC N24 foi desenvolvido com um sistema de amostragem da voltagem, e um circuito de codificação e de transmissão reversa.

Durante o ano de 1997, a aplicação da NRT limitou-se, principalmente, à Europa e aos EUA, ampliando sua extensão de utilização apenas em 1998, quando foi aprovada, oficialmente, como sendo parte do sistema do IC Nucleus 24. Em 1999,

Abbas et al. publicaram um artigo descrevendo o protocolo completo para estimulação e registro do ECAP via Telemetria de Respostas Neurais. Atualmente, a versão disponível do software da NRT é a versão 3.1, lançada em 2005.

A Telemetria de Respostas Neurais apresenta inúmeras vantagens em comparação aos demais procedimentos eletrofisiológicos (EABR e o ESR – Electrically Evoked Stapedius Reflex), uma vez que: não requer equipamentos adicionais, além daqueles utilizados para programação do processador de fala; são necessários poucos *sweeps* (aproximadamente 50) para adquirir uma resposta estável, não requer sedação, e não sofre interferência de artefato muscular (Abbas et al., 1999).

Caracterização do Potencial de Ação Composto Eletricamente Evocado

Há muitas maneiras diferentes de se mensurar as respostas neurais em usuários de IC. Os potenciais auditivos de tronco encefálico, além dos potenciais de média e longa latência, têm sido registrados em resposta à estimulação elétrica no sistema auditivo, na tentativa de prever ou de explicar a performance pós-implante. A medida mais direta da atividade do nervo auditivo, nos usuários de IC, é obtida graças à mensuração do ECAP (Abbas et al., 1999).

Em pacientes usuários de IC, o nervo auditivo representa a primeira “estação de transmissão”, local de conversão dos estímulos elétricos liberados pelos eletrodos intracocleares em potenciais de ação, os quais irão trafegar pelas vias auditivas até o córtex, onde haverá a percepção dos sons (Luntz e Shpak, 2004).

O potencial de ação mensurado pela NRT reflete o disparo sincronizado, não de uma, mas de inúmeras fibras do nervo auditivo, e consiste na somatória da atividade elétrica de centenas de neurônios. Por isso, este potencial é denominado potencial de ação composto eletricamente evocado do nervo auditivo, ou ECAP. O mecanismo de

excitação das fibras neurais, por meio da excitação direta dos neurônios primários aferentes, é responsável por gerar o potencial de ação. O ECAP corresponde à onda I do PEATE (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico), com a diferença de ser registrado próximo às fibras do nervo auditivo. Em geral, quanto maior o número de neurônios contribuindo para gerar o campo elétrico, maior a amplitude do potencial evocado (Stypulkowski e van den Honert, 1984 e Hall, 1992).

O ECAP é tipicamente registrado como um pico negativo (N1), com latência de, aproximadamente, 0.2 ms a 0.4 ms, seguido de um pico positivo (P1 ou P2), o qual pode ocorrer até 1.0 ms (figura 10). Como o ECAP ocorre, imediatamente, após a apresentação do estímulo, não sofre interferência da maturação do sistema auditivo. A amplitude da resposta (medida entre o pico N1 e P1) varia com o nível do estímulo e entre os sujeitos, atingindo valores correspondentes a algumas centenas de μV (Abbas, 1998; Abbas et al., 1999). Diferentes amplitudes do ECAP podem ser encontradas dependendo da idade da população estudada. Gordon et al. (2002) verificaram que as amplitudes registradas em crianças foram significativamente maiores do que a amplitude do ECAP dos adultos.

Figura 10. Potencial de ação composto do nervo auditivo registrado pelo software da NRT versão 3.1. Pico negativo N1 e pico positivo P1 em destaque.

Fonte: Cochlear Corporation. Clinician's Guide. Nucleus NRT version 3.1. April, 2004.

Diferentemente da amplitude do ECAP, a qual sofre interferência da variação nos níveis de estimulação, do recrutamento, da excitação, e da distribuição das fibras do nervo auditivo, a latência do ECAP é considerada estável. A estimulação direta das fibras, compensando os mecanismos de transdução normal da cóclea e da comunicação sináptica com as estruturas neurais, justifica, em parte, o fato da latência do ECAP sofrer mínima influência da variação no nível de corrente (Haenggeli et al., 1998; Miller et al., 2003).

Morfologia e componentes neurais do ECAP

Lai e Diller (1999) classificaram as respostas neurais, registradas pela NRT, em quatro categorias, dependendo da presença do pico negativo (N1) e dos picos positivos (P1 e P2), como mostra a figura 11.

Figura 11. Tipos de morfologia do ECAP. Da esquerda para a direita: respostas tipo Ia, Ib, Ic e II.

Fonte: Lai, W. NRT Cookbook. Cochlear AG, 1999.

Categoria Ia: esta primeira subcategoria de resposta apresenta apenas um pico positivo e representa o formato de onda mais encontrado. É caracterizado por um pico negativo e um pico positivo de menor amplitude. O N1 ocorre, aproximadamente, entre 0.3 a 0.4 μ s, e o pico positivo entre 0.6 a 0.7 μ s. Em um limitado número de casos, o pico positivo pode aparecer entre 0.4 e 0.5 μ s.

Categoria Ib: essa segunda subcategoria de resposta se assemelha à primeira, exceto pelo pico N1 não ser visível, como se ele tivesse ocorrido antes do início do registro. Juntamente com a resposta do tipo Ia, ambas representam cerca de 82,2% das respostas registradas.

Categoria Ic: assemelha-se à resposta Ia e Ib. Entretanto, não há um pico positivo visível, embora a trajetória do pico negativo esteja presente. Esse tipo de resposta não é freqüentemente encontrado.

Categoria II: difere, claramente, das demais respostas, devido à presença de dois picos positivos distintos, os quais ocorrem após o pico negativo. O pico N1, geralmente, não é visível neste tipo de resposta. É relativamente raro (9.5%).

Stypulkowski e van den Honert (1984) verificaram que as respostas neurais que apresentaram dois picos positivos originavam-se dos componentes axonal e dendrítico, respectivamente. Tais considerações também foram observadas por Miller et al (1993), em um estudo cujo objetivo foi caracterizar a onda I do EABR.

Registro do ECAP pela NRT

Para que seja possível o registro do ECAP pela NRT, são necessários: um computador programado com o software da NRT, uma interface e um processador de fala do tipo Sprint. Este software controla os parâmetros de estimulação e registro, os quais são, primeiramente, codificados pelo processador de fala como uma sequência de pulsos de radiofrequência transmitidos através da pele ao receptor/estimulador do IC (figura 12). Este tipo de transmissão é usado para proporcionar energia aos componentes internos, e para controlar a geração de estímulos. O receptor-estimulador do CI24 é equipado com amplificador e um conversor analógico-digital. Estes componentes adicionais permitem que a voltagem registrada em um par de eletrodos seja amplificada, amostrada, e transmitida de volta para a antena externa (Abbas et al., 1999; Lai e Diller, 2000).

Figura 12. Telemetria Reversa para o registro das respostas neurais. Equipamentos e trajeto do estímulo elétrico enviado ao feixe de eletrodos e o caminho reverso das respostas neurais registradas.

Fonte: Cochlear Corporation. Clinician's Guide. Nucleus NRT version 3.1. April, 2004.

A medição do ECAP inicia-se pela apresentação do estímulo bifásico em um par de eletrodos selecionados. O estímulo é seguido por um intervalo (delay) de programação sem registro, com o objetivo de evitar a saturação do amplificador originado pelo artefato neural. Este intervalo corresponde ao período crítico para a janela de resposta (figura 13).

Figura 13. Diagrama demonstrando o estímulo mascarador (M), o estímulo prova (P), o intervalo inter pulso (MPI) e o delay.

Ao final desse delay, a resposta neural é medida em um outro par de eletrodos selecionados a partir de uma série de amostragens de tensão. Para cada estímulo apresentado, dois conjuntos de 16 amostras são registrados, e, dessa forma, quando combinadas, as amostras são intercaladas, resultando num total de 32 amostragens em uma frequência de estimulação igual a 20 kHz, e com duração de 1.55 ms, como mostra a figura 14. As 32 amostras são codificadas e transmitidas de volta ao processador de fala. Estímulos com 25 μ s de duração são utilizados, tanto para o

estímulo prova, como para o mascarador, apresentadas em uma razão de estimulação de 35 a 400 Hz (Lai e Diller, 2000). O tempo entre os pares de pulso carrega a informação de voltagem, e é limitado em degraus a cada 500 unidades de voltagem, ou entre 8 e 9 bits de resolução. Pelo fato do ECAP ser registrado dentro da cóclea, é necessária pouca promediação, sendo, normalmente, utilizadas de 100 a 200 varreduras (Abbas et al., 1999; Ferrari, 2003).

Figura 14. Medida realizada na opção de “alta resolução”, com razão de amostragem 20 kHz.

Fonte: Cochlear Corporation. Nucleus NRT 3.0. Englewood, Cochlear Co. 2002. 1 cd-rom.

Estímulo artefato

A desvantagem da mensuração direta da resposta neural, a partir dos eletrodos intracocleares, está relacionada ao registro simultâneo do artefato elétrico. O ECAP, cuja voltagem é registrada em μV , é substancialmente menor em magnitude do que o artefato. Desta forma, a separação da resposta neural do artefato do estímulo torna-se imprescindível (Ferrari et al., 2004).

Existem várias técnicas para se eliminar o artefato da resposta neural, e dentre elas, destacam-se: “*signal averaging*”, “*template subtraction*”, subtração de dois pulsos, polaridade alternada, uso de um pulso trifásico de estimulação, e o paradigma de subtração. A comparação entre os diferentes métodos de cancelamento do artefato mostrou que o paradigma de subtração, no que se refere ao cancelamento do artefato, trata-se do método mais adequado a ser escolhido (Battmer et al., 2004).

Paradigma de subtração. Charlet de Sauvage et al. (1983) usaram um mascarador e uma técnica de subtração para eliminar o estímulo artefato e registrar o ECAP em cobaias. Esta técnica foi adaptada por Brown et al. (1990) para registrar o ECAP em usuários de IC.

O método de subtração usufrui das propriedades refratárias do nervo auditivo. A efetividade deste paradigma requer, essencialmente, que as fibras do nervo auditivo estejam no período refratário quando o estímulo prova for apresentado durante a situação onde são aplicados ambos estímulos (mascarador + prova).

O artefato é separado da resposta neural mediante a apresentação do estímulo prova e do mascarador em três situações diferentes (figura 15). A primeira condição de estimulação consiste na apresentação apenas do estímulo prova. Nesta situação, o registro consiste do artefato e da resposta neural ao estímulo prova. Na segunda situação, o estímulo mascarador e estímulo prova são apresentados, um após o outro,

e são separados por um curto intervalo entre os estímulos (*Masker Probe Interval* - MPI). A resposta registrada consiste no artefato e na resposta neural do mascarador, e apenas no artefato ao estímulo prova. Nesta condição, a resposta neural ao estímulo prova é ausente ou reduzida. Na terceira situação, apenas o mascarador é apresentado, gerando apenas a resposta neural e o artefato apenas do mascarador. Na quarta e última situação, apenas o artefato gerado pelo amplificador é obtido, o qual será subtraído das demais situações.

Para a obtenção do ECAP, a resposta registrada na segunda condição é subtraída da resposta da primeira condição. Esta subtração resulta em uma resposta na qual o artefato ao prova, invertido 180°, é cancelado. Depois, é acrescida a resposta da terceira condição ao produto da subtração. Este passo permite a eliminação, ou pelo menos redução, do artefato associado ao mascarador. A eficácia do paradigma de subtração em registrar a resposta neural depende da seleção dos parâmetros de estimulação e de registro.

Figura 15. Paradigma de subtração.

Lai, W. NRT cookbook: guidelines for making NRT measurements. Switzerland, Cochlear Corporation, 1999. 30p.

Parâmetros de estimulação e de registro

O software permite a manipulação de diversos parâmetros de estimulação e de registro do ECAP. Na maioria dos casos, é possível obter uma resposta neural adequada, ou seja, com pico N1 visível e com reprodutibilidade, utilizando os parâmetros iniciais e alterando apenas o delay e/ou o eletrodo de registro (Abbas et al., 1999; Brown, 2003; Dee et al., 2005). Os principais parâmetros de estimulação e de registro estão descritos no quadro 8.

Quadro 8. Principais parâmetros de estimulação e de registro do ECAP

Parâmetros de estimulação	Parâmetros de registro
Escolha do eletrodo e modo de estimulação	Escolha do eletrodo e modo de estimulação
Ajuste do nível de corrente	Amostragem da resposta
Escolha do tipo de mascarador	Seleção do ganho
Duração do pulso	Seleção do delay
Duração do MPI	Duração do pulso
Escolha da frequência de estimulação	Paradigma de subtração

Funções da NRT

Pesquisa da Função do Crescimento da Amplitude:

A função de crescimento da amplitude representa, graficamente, a amplitude da resposta neural, em função do nível de corrente apresentado, e consiste de uma função linear. Esta função fornece os valores do limiar do ECAP (p-NRT) e do ângulo de inclinação da curva de crescimento (slope). A figura 16 destaca as

informações, referentes à resposta neural, obtidas a partir da Pesquisa da Função de Crescimento da Amplitude: número de respostas válidas, slope, p-NRT, amplitude e latência do pico N1.

Figura 16. Pesquisa da Função de Crescimento da Amplitude. Destacando número de respostas válidas, slope, p-NRT, amplitude e latência do pico N1.

O p-NRT, mensurado em μV , é obtido extrapolando-se, linearmente, a curva da função de crescimento da amplitude até zero, onde há o cruzamento com o eixo das abscissas (eixo x). O limiar do NRT é, geralmente, utilizado para auxiliar na programação do processador de fala, e fornece importantes informações a respeito da permeabilidade das fibras do nervo auditivo em responderem ao estímulo elétrico. Alterações na amplitude da resposta neural fornecem informações referentes às modificações na interface neural (Lai et al., 2004).

Há diferentes métodos para se estabelecer o limiar do ECAP. Além do limiar extrapolado, existe o método de obtenção do limiar visual e a técnica de correlação cruzada. O método extrapolado fornece os menores limiares dentre as três técnicas existentes. No entanto, a desvantagem desta técnica é a de considerar a função de crescimento da amplitude como uma função exclusivamente linear (Brown, 2003).

Além do valor do p-NRT, a função de crescimento da amplitude fornece o valor do slope, cuja medida é $\mu\text{V/up}$. O slope representa as mudanças na amplitude da resposta do nervo auditivo em função do nível de estimulação. Os valores do slope parecem estar relacionados ao número de neurônios excitáveis (Smith e Simmons, 1983; Hall, 1990; Charasse et al., 2004). Funções de crescimento mais inclinadas (“*steeper*”) são indicativas de maior número de células ganglionares espirais viáveis à estimulação elétrica (Brown, 2003).

Tanto para a obtenção do p-NRT, como do slope, é necessário que a amplitude do ECAP seja mensurada. Esta amplitude, medida entre o pico N1 e P1, ou entre o pico N1 e a linha de base, quando o pico positivo não for visível, normalmente, varia entre $50\mu\text{V}$ a 1.5 mV (Brown et al., 2000). Podem ser mensuradas manualmente, ou utilizando o recurso denominado “marcador de picos”. Por meio deste recurso, o software marca, para cada curva, onde ocorreram as amplitudes mínimas e máximas (Ferrari et al., 2004).

Apesar de ser considerado um teste objetivo, a função de crescimento da amplitude torna-se extremamente subjetiva, quando se refere à seleção manual das respostas válidas e da mensuração da amplitude do ECAP.

Pesquisa da Função de Recuperação:

Uma maneira de se avaliar a capacidade de processamento temporal de um usuário de IC é medir as propriedades refratárias do nervo auditivo. Estas propriedades podem ser de particular importância na determinação da habilidade dos neurônios para reproduzir os padrões temporais complexos para codificar a fala.

Quando dois estímulos são apresentados com um intervalo entre ambos, cuja duração seja suficiente para que o nervo não esteja no seu período refratário, a unidade neural pode estar apta a responder ao segundo estímulo. Entretanto, quando este intervalo entre os estímulos for menor que o período de recuperação, o segundo estímulo não irá contribuir para a resposta neural, uma vez que o nervo permanecerá no seu período refratário. Diferentes neurônios apresentam diferentes períodos de recuperação, os quais podem ser avaliados em função da duração do intervalo entre dois estímulos subsequentes, ou seja, o MPI (Hall, 1992).

Utilizando a Telemetria de Respostas Neurais e o paradigma de subtração, a pesquisa do tempo de recuperação de diferentes populações de fibras neurais pode ser realizada. Alterando-se o intervalo entre o estímulo mascarador e o estímulo prova (MPI), é possível verificar-se quando as fibras auditivas estão no seu estado refratário e quando retornaram ao estado normal. Enquanto o MPI é alterado e uma resposta neural é obtida, considera-se que o nervo auditivo ainda está no período refratário. A partir do momento que o nervo já estiver completamente recuperado do estado refratário, a resposta neural não será registrada.

Alguns estudos têm associado às características refratárias de recuperação do nervo auditivo a preferência do usuário de IC, no que se refere à escolha da melhor frequência de estimulação presente nas estratégias de codificação de fala. Estes

estudos se baseiam no fato da frequência de disparo da fibra auditiva ser limitada por seu período refratário. Fibras nervosas com períodos refratários curtos seriam capazes de responder melhor a frequências mais rápidas de estimulação do que fibras com longos períodos refratários (Brickley et al., 2000; Luntz e Shpak, 2004).

Comparando o tempo de recuperação entre os eletrodos, estudos mostram que períodos de recuperação mais lentos foram encontrados nos eletrodos basais (Gantz, 1994). Em média, os estudos têm relatado que o nervo auditivo encontra-se em total refratariedade com durações de MPI entre 250-500 μ s (Abbas et al., 1999; Brickley et al., 2000; Millar, 2001).

Aplicação clínica da NRT

A NRT pode ser considerada uma ferramenta valiosa para confirmar a integridade do dispositivo interno, para avaliar o estado das fibras do nervo auditivo, determinar objetivamente quais eletrodos podem ser incluídos em um determinado mapa, selecionar as frequências de estimulação e as estratégias de codificação da fala, bem como para estimar os níveis psicofísicos (Ferrari et al., 2004).

Por se tratar de uma avaliação objetiva que não depende da resposta do paciente, desde que o Implante Coclear foi indicado para crianças, a mensuração do ECAP tem sido utilizada para auxiliar a programação do processador de fala desta população. Desde então, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de melhor avaliar a aplicabilidade destes limiares para a programação do processador de fala.

De maneira geral, muitos estudos evidenciaram que os limiares do ECAP contribuíram para a programação do processador de fala, uma vez que tais valores recaíram dentro da área dinâmica limitada pelos níveis psicofísicos T e C. Tais

estudos mostraram que houve uma correlação entre os limiares do ECAP e os níveis T e C (Hughes et al., 2000; Mason, 2004).

A maioria dos estudos encontrou fraca correlação entre os limiares do ECAP e os níveis T e C. Entretanto, quando os limiares do ECAP foram combinados com a pesquisa de T e C, em mais de um eletrodo, melhores correlações entre estes níveis foram estabelecidas (Brown, 1996; Brown et al., 2000; Ferrari, 2003; Gordon et al., 2004).

Além da utilização da NRT para a programação em crianças, o registro do ECAP é considerado, por alguns autores, como sendo a resposta eletrofisiológica capaz de fornecer a melhor estimativa da integridade do nervo auditivo, disponível in vivo (Brown, 2004).

Não só os limiares do ECAP, mas também a largura e a amplitude do pico N1, e também a morfologia do ECAP, fornecem dados referentes à sobrevivência e ao comportamento das fibras do nervo auditivo em resposta à estimulação elétrica (Miller et al., 1993).

Por meio da análise de vários aspectos relacionados ao formato da resposta neural, pode ser possível deduzir certas informações úteis quanto à sobrevivência e à funcionalidade das fibras do nervo auditivo. Por exemplo, a magnitude da amplitude da resposta neural pode estar relacionada à densidade da população de neurônios respondendo ao estímulo, ou ainda, as características temporais da resposta podem estar relacionadas à capacidade de tais elementos neurais em transmitir a informação em diferentes frequências de estimulação (Carter et al., 1995; Lai e Diller, 2000).

Apesar de inúmeros artigos na literatura enfatizarem a importância dos limiares dos potenciais evocados para a estimativa da sobrevivência e da

funcionalidade das células ganglionares, Smith e Simmons (1983), ao avaliarem os registros do EABR em gatos normais e com surdez, correlacionando-os ao número de células ganglionares, concluíram que os limiares do EABR foram fracos indicadores de sobrevivência neural. A função de crescimento da amplitude e o slope foram fortes indicadores de sobrevivência neural. Tais considerações também foram feitas por Hall (1990) e por Abbas (1998).

A utilização do ECAP também tem sido útil para confirmar a eficácia das intervenções terapêuticas, verificando se tal procedimento foi capaz de gerar modificações na função ou na estrutura do sistema nervoso. Além disso, tem auxiliado no melhor entendimento a respeito de como o sistema auditivo é capaz de responder ao estímulo elétrico gerado pelo IC (Nelson, 1999; Kraus, 1999).

Mais recentemente, o registro do ECAP também tem sido utilizado em pesquisas com usuários de IC, portadores de neuropatia auditiva. Nestes casos, especificamente, os registros realizados pela NRT têm o objetivo de verificar os efeitos da estimulação auditiva nas fibras neurais destes pacientes. Tais estudos têm apresentado como resultados um aumento da sincronia neural, atribuída às modificações nas amplitudes e nas morfologias do ECAP, em consequência da estimulação elétrica gerada pelo IC (Shallop et al., 2001, 2004).

Pesquisas longitudinais envolvendo a telemetria de respostas neurais em usuários de Implante Coclear

Uma das aplicações clínicas da NRT é o monitoramento das complicações associadas à integridade e ao funcionamento do componente interno do IC, ao longo do tempo. Há casos de extrusão do feixe de eletrodos, aumento da resistência devido

a questões fisiológicas, mau funcionamento e/ou falha do dispositivo interno, podendo gerar bloqueio total da informação de entrada, e, em outros casos, pode ser observado um funcionamento intermitente ou inapropriado. A partir das informações registradas pela NRT, associadas aos demais testes objetivos (telemetria de impedância) e à avaliação do comportamento do usuário, a detecção de falhas no dispositivo interno pode ser realizada com maior confiabilidade e em tempo hábil (Brown, 2003).

Uma das razões que tem resultado em um número restrito de estudos sobre as alterações longitudinais do ECAP pode ser atribuída à dificuldade em se utilizar os mesmos parâmetros de estimulação no intra-operatório, na ativação e durante os meses de retorno para mapeamento (Hughes et al., 2001).

Os estudos longitudinais aplicados à população de usuários de IC têm sido conduzidos, principalmente, durante o primeiro ano de uso deste dispositivo. Na literatura, o primeiro ano de uso do IC tem sido descrito como o período em que as principais alterações no sistema auditivo podem ocorrer, em resposta ao estímulo elétrico gerado por este aparelho (Gordon, 2002). A possível tendência destas alterações e sua relação com os mecanismos de plasticidade do sistema auditivo ainda não foram totalmente esclarecidas.

Hughes et al. (2000) estudaram as mudanças nas medidas comportamentais e eletrofisiológicas entre o primeiro e o segundo ano de uso do IC, tanto em crianças como em adultos. Trinta e cinco adultos e trinta e três crianças usuários de IC N24 participaram deste estudo. As idades dos adultos variaram de 28.9 a 77.2 anos, e entre as crianças, de 16 meses a 17.9 anos. Os dados da NRT (limiar, slope), medidas da impedância no modo CG, e pesquisa dos níveis psicofísicos foram coletados na

ativação e em retornos subseqüentes, até o segundo ano de uso do IC. O registro do ECAP foi realizado com o software 1.4, 2.01 e 2.04. A duração do pulso foi de 25 μ s/fase, MPI de 500 μ s. Os resultados obtidos mostraram que os limiares do ECAP em crianças estabilizaram entre o terceiro e oitavo mês de retorno e a impedância, após o oitavo mês. O slope e os níveis psicofísicos só se estabilizaram após o primeiro ano de uso do IC. As alterações periféricas registradas em muitas crianças não ocorreram nos adultos.

Lai et al. (2004) avaliaram o comportamento da resposta neural num estudo longitudinal desenvolvido durante quatro anos. Participaram deste estudo 63 usuários de IC, com idades variando de 2 a 77 anos. O estudo consistiu da análise dos limiares e das amplitudes do ECAP, dos níveis T e C, em dois grupos de pacientes: no primeiro, cujos registros do NRT foram realizados no intra-operatório e em retornos subseqüentes para o mapeamento; no segundo, cujos valores foram obtidos apenas nas avaliações pós-operatórias. Os eletrodos selecionados para a pesquisa foram: E3, E5, E10, E15 e E20. Os resultados mostraram mudanças mais significativas apenas durante os quinze primeiros meses de uso e diminuíram ao longo do tempo. No primeiro grupo, a variação da amplitude não ultrapassou 230 μ V, sendo observada, principalmente, entre a cirurgia e a ativação. Para o segundo grupo, as alterações não excederam 128 μ V. Maiores amplitudes foram encontradas nos pacientes mais jovens, e, gradualmente, diminuíram com a idade. Houve uma variação no p-NRT de 6 a 11 up. Estes resultados sugeriram a existência de certa estabilidade nestes valores ao longo do tempo. As diferenças entre o p-NRT nos eletrodos E5/E15 e E5/E20 foram significativas.

Thai-Van et al. (2001) avaliaram 23 crianças, com idades entre 19 meses a 12 anos e oito meses, usuárias do IC Nucleus 24 durante, 12 meses de uso do dispositivo. Apenas uma criança apresentava surdez pós-lingual. As medições do ECAP foram realizadas utilizando-se o modo MP1+2, largura de pulso de 25 μ s/fase, MPI de 500 ms, apresentado na frequência de estimulação de 80 Hz. Foram pesquisados os eletrodos E20, E15, E10 e E5. Os eletrodos de registro estavam localizados 1.5 mm mais apicais, com relação aos eletrodos de estimulação. As medidas do ECAP e dos níveis psicofísicos foram realizadas no intervalo de três, seis, nove e doze meses após a cirurgia. Os valores médios do limiar do ECAP, obtidos após 12 meses de uso do IC, foram iguais a 177.14 (E5), 182.99 (E10), 183.13 (E15) e 178.05 (E20). Os valores mínimo e máximo dos limiares do ECAP, nos intervalos pesquisados foram:

- 3 meses: 170 a 190 up
- 6 meses: 160 a 190 up
- 9 meses: 170 a 190 up
- 12 meses: 160 a 200 up

Ferrari (2003), em um estudo longitudinal, acompanhou as modificações nos limiares e a inclinação das curvas de crescimento da amplitude (slope) do ECAP, medidos pela NRT, ao longo de diversos intervalos de avaliação em usuários de Implante Coclear, com idades variando de 1 ano e 8 meses a 17 anos. No que se refere ao limiar do ECAP e ao slope, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos valores obtidos ao longo dos intervalos. Segundo o autor, embora diferenças estatisticamente não significantes tenham sido obtidas, as alterações encontradas nos limiares do ECAP, no E3, podem estar relacionadas às

alterações nos parâmetros da estimulação, às mudanças no fluxo da corrente elétrica, a mudanças na resposta do nervo auditivo, ou a ambas.

Os efeitos da estimulação elétrica, durante o primeiro ano de uso do IC, foram estudados por Gordon et al. (2006). Os autores pesquisaram as alterações nas respostas auditivas ao longo do tempo de uso do IC, por meio da mensuração do ECAP e do EABR. Participaram deste estudo 75 crianças com surdez pré-lingual e 11 adultos. Os registros do ECAP e do EABR foram realizados na ativação, após um mês e após seis meses de uso do dispositivo. No caso das crianças, os resultados mostraram que houve diminuição das latências de todas as ondas avaliadas (N1, e III, e V), em decorrência da atividade elétrica liberada pelos eletrodos intracocleares. A latência da onda N1 apresentou discreta variação, quando comparada à latência da onda V. As principais variações na latência das respostas foram observadas no primeiro mês de uso do dispositivo. Os autores associaram a diminuição das latências ao aumento da sincronia de disparos neurais.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido no Centro de Pesquisas Audiológicas (CPA) do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), Universidade de São Paulo (USP), Campus Bauru, e no Núcleo do Ouvido Biônico do Hospital Samaritano – São Paulo. Foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Medicina (Ofício no. 146/04), do Hospital de Anomalias Craniofaciais (Ofício no. 039/2004), ambos da Universidade de São Paulo, e do Hospital Samaritano (Ofício no. 051/2006) (Anexo A).

Casuística

Os participantes deste estudo foram selecionados com base nos seguintes critérios:

- ❖ Quanto ao dispositivo eletrônico utilizado: Implante Coclear Nucleus 24, o qual disponibiliza o sistema de mensuração do potencial de ação composto do nervo auditivo.
- ❖ Quanto à idade na cirurgia: dada a importância da NRT para os mapeamentos nas crianças implantadas antes dos três primeiros anos de vida, e a escassez dos trabalhos longitudinais nesta população, os sujeitos deste estudo caracterizaram-se por crianças implantadas até os 3 anos de idade.
- ❖ Quanto ao tempo de uso do dispositivo: a partir do primeiro retorno, após a ativação dos eletrodos.

Os dados demográficos dos sujeitos participantes deste estudo encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos dos sujeitos deste estudo

Sujeito	Iniciais	Idade**	Etiologia	IC	Retornos ***		
					1º.	2º.	3º.
S1	JHLA	1, 4	Idiopática.	N24 R(CS)	2 meses	4 meses	6 meses
S2	LBV	1, 4	Multifatorial*.	N24 R(CS)	2 meses	5 meses	9 meses
S3	JVBF	2, 2	Genética.	N24 R(CS)	3 meses	5 meses	9 meses
S4	NM	2, 6	Idiopática.	N24 R(CS)	3 meses	5 meses	8 meses
S5	BSM	1,5	Idiopática.	N24 R(CS)	2 meses	5 meses	8 meses
S6	FP	2,1	Multifatorial*.	N24 R(CS)	2 meses	5 meses	8 meses
S7	PGR	1,7	Multifatorial*.	N24 R(CS)	2 meses	5 meses	9 meses
S8	TL	1,6	Multifatorial*.	N24 R(CS)	2 meses	7 meses	10 meses
S9	AC	1, 10	Idiopática.	N24 R(ST)	3 meses	6 meses	9 meses
S10	FAB	1,8	Idiopática. Diabete gestacional*.	N24 R(ST)	3 meses	6 meses	9 meses
S11	IAS	2,5	Idiopática. Gripe forte e febre aos 5 meses*.	N24 R(ST)	3 meses	6 meses	9 meses
S12	JC	1,10	Neuropatia.	N24 R(ST)	3 meses	6 meses	11 meses
S13	IS	1, 4	Idiopática.	N24 R(ST)	3 meses	6 meses	9 meses

* * Etiologia multifatorial: intercorrências no parto (prematuridade, icterícia, incubadora por mais de 20 dias, baixo peso, broncopneumonia).

** Idade na cirurgia: anos, meses.

*** Tempo de uso do IC.

Avaliação longitudinal

Até completar um ano de uso do Implante Coclear, cada participante deve retornar, periodicamente, ao hospital para programar seu processador de fala. A proposta deste estudo foi avaliar o potencial de ação composto do nervo auditivo, utilizando o software da NRT, em todos os retornos dos participantes, ao longo do primeiro ano de uso do Implante Coclear. É, exatamente, durante tal período que as principais alterações nas respostas auditivas evocadas pelo estímulo elétrico têm sido observadas (Giraud, 2001).

Vale lembrar que o protocolo deste estudo não foi realizado no momento da ativação dos eletrodos do Implante Coclear. Por ser o início da experiência auditiva frente à estimulação elétrica, muitas vezes, os níveis de corrente, necessários para gerar uma resposta neural, podem proporcionar uma sensação desconfortável ao usuário. No caso das crianças, uma experiência inicial desconfortável pode prejudicar a aceitação e a adaptação ao dispositivo de Implante Coclear.

Pesquisa Psicofísica

Em crianças implantadas precocemente, os níveis psicofísicos T e C não são obtidos facilmente, devido à inexperiência auditiva, ao reduzido tempo de atenção, e às limitações cognitivas e lingüísticas das mesmas. Por estas razões, a pesquisa psicofísica dos níveis T e C não fizeram parte do protocolo de avaliação deste estudo.

Procedimentos utilizando o software da Telemetria de Respostas Neurais

Orientação prévia

Antes de iniciar o exame, os responsáveis pelos participantes deste estudo receberam informações detalhadas do próprio pesquisador, a respeito dos procedimentos a serem realizados, bem como sobre os objetivos a serem alcançados com a obtenção e a análise dos dados coletados. Desta maneira, o responsável pode consentir ou não a realização dos procedimentos. Os responsáveis foram orientados que, independentemente da sua decisão, não haveria qualquer interferência na rotina de atendimento.

Equipamento

Os equipamentos externos, necessários para a realização do protocolo de avaliação do potencial de ação composto do nervo auditivo, incluíram: processador de fala modelo Sprint, antena externa com imã 2x, cabo de ligação entre o processador de fala e a antena externa, interface de programação (PPS ou CPS), e um computador, responsável pelo envio e recebimento das informações neurais analisadas neste estudo.

Até alcançar as fibras do nervo auditivo, os estímulos liberados pelo computador percorreram o seguinte trajeto: computador, interface de programação, processador de fala, cabo, antena externa, antena interna, receptor-estimulador, feixe de eletrodos. A resposta gerada pelo nervo auditivo foi captada pelo feixe de eletrodos, e transmitida ao computador, percorrendo o mesmo trajeto, no sentido contrário, caracterizando a Telemetria de Respostas Neurais como um processo de Comunicação Bidirecional entre os componentes externo e interno do Implante Coclear.

Protocolo de avaliação do Potencial de Ação Composto do Nervo Auditivo

Primeiramente, a criança foi acomodada em uma cadeira confortável, sempre na presença dos pais. Enquanto os procedimentos foram realizados, as crianças permaneceram brincando, assistindo à TV, ou dormindo. As informações foram coletadas em sessões com duração de 40 a 90 minutos.

Para registro do ECAP, foi utilizado o software da NRT, versão 3.1, o qual controla os parâmetros de estimulação e de registro do ECAP. Utilizando este software, três testes foram realizados: a telemetria de impedância, a pesquisa da função de amplitude da resposta neural, e a pesquisa da função de recuperação.

Telemetria de Impedância

O primeiro procedimento realizado foi o de medição da telemetria de impedância em todos os eletrodos (E1-E22), e em todos os modos de estimulação disponíveis (MP1, MP2, MP1+2 e CG). Foram utilizados apenas os eletrodos que apresentaram valores de impedância dentro dos limites de normalidade, padronizados pelo software (curto circuito=0,565 kOhm; circuito aberto=30 kOhm). Não foram utilizados os eletrodos que apresentaram valores de impedância indicando a presença de curto circuito (*short*), de circuito aberto (*open*), e de altas impedâncias (*HI*).

A figura 17 mostra um exemplo da tela do software da NRT, versão 3.1, com os valores das impedâncias mensuradas, em todos os eletrodos, e nos modos de estimulação CG, MP1, MP2 e MP1+2.

Figura 17. Gráfico da Telemetria de Impedância mostrando os valores da impedância (kOhm) mensurados nos eletrodos intracocleares (E22 a E1), utilizando os modos de estimulação CG, MP1, MP2 e MP1+2; em verde, azul escuro, vermelho e azul claro, respectivamente.

Pesquisa da Função de Crescimento da Amplitude da resposta neural

Utilizando-se a pesquisa da função de crescimento da amplitude da resposta neural, as seguintes características foram analisadas:

- o limiar ou p-NRT: correspondeu ao nível mínimo de corrente elétrica capaz de gerar uma resposta neural;
- a amplitude e a latência do pico N1;
- o número de respostas válidas, e a classificação das respostas neurais em função da sua morfologia (Lai e Diller, 2000);
- o ângulo de inclinação da curva de crescimento ou *slope*.

Um fonoaudiólogo, com experiência no manuseio do software da NRT, selecionou, dentre os recursos disponíveis, a combinação dos parâmetros de

estimulação e de registro, com os quais fosse possível obter a resposta do nervo auditivo frente à estimulação elétrica. Todos os procedimentos foram coletados e analisados pelo mesmo fonoaudiólogo, no caso, o pesquisador deste estudo.

É importante ressaltar que o manual de aplicação clínica do software recomenda que determinados parâmetros sejam utilizados como ajustes padrão, os quais devem ser alterados enquanto uma resposta neural adequada não for obtida. Neste estudo, foi considerada, como uma resposta neural adequada, àquela que apresentou pico N1 visível, acompanhado de reprodutibilidade no traçado e ausência de artefato ou saturação do amplificador (Brown, 2003). A seguir, serão descritos os parâmetros possíveis de serem modificados durante a pesquisa da resposta neural, e, com asterisco, os parâmetros-padrão estipulados pelo software.

Parâmetros para a estimulação:

Eletrodo de estimulação: qualquer um dos 22 eletrodos intracocleares pode ser selecionado para realizar a estimulação de determinada população neural. Neste estudo, os eletrodos de estimulação selecionados foram: E20, E15, E10 e E05. Estes eletrodos, por estarem localizados, espaçadamente, ao longo do feixe intracoclear, fornecem informações de diferentes populações neurais. Para cada eletrodo de estimulação, um eletrodo de referência, posicionado abaixo do músculo temporal e denominado eletrodo bola, foi selecionado. A escolha do eletrodo de estimulação intracoclear, e do eletrodo bola como referência, caracterizou o modo de estimulação monopolar 1 (MP1).

Nível do estímulo prova: de modo a evitar a apresentação de níveis desconfortáveis aos sujeitos, o estímulo prova foi determinado utilizando-se a técnica ascendente de

estimulação. Primeiramente, um estímulo inaudível, equivalente a 100 up foi aplicado. Incrementos entre 10 up a 5 up foram liberados, até que fosse obtida uma resposta neural visível, com amplitude suficiente para a realização da pesquisa das funções de amplitude e de recuperação (50 μ V), ou até atingir o nível máximo de conforto do sujeito.

Nível do mascarador: Segundo Brown (2003), o uso do mascarado fixo pode ser desconfortável para os usuários, principalmente às crianças, e está mais susceptível à adaptação do nervo, e à ocorrência de zumbido. Foi utilizado, neste estudo, o nível do mascarador associado*, cujo nível foi ajustado 10 up acima do nível de corrente do estímulo prova.

Intervalo entre o estímulo prova e mascarador (MPI): o intervalo utilizado foi o de 500 μ s *. Este intervalo é o considerado ideal para que o paradigma de subtração seja efetivo em extrair o artefato da resposta neural.

Frequência de estimulação: foi selecionada a frequência de estimulação de 80 Hz*. Segundo Collet (2004), a utilização de frequências de estimulação superiores a 80 Hz implica em alterações à qualidade da morfologia da resposta neural.

Duração do pulso: foram selecionados os estímulos bifásicos, com duração de 25 μ s/fase*, tanto para o estímulo prova, como para o estímulo mascarador.

Parâmetros para o registro:

Eletrodos de registro: para registrar a resposta neural, foram escolhidos os eletrodos posicionados a 1,5 mm de distância do eletrodo de estimulação, no sentido apical *. Esta distância equivale ao espaço entre dois eletrodos, ou seja, quando o eletrodo

para estimulação foi o E15, o E17 correspondeu ao eletrodo de registro. Na presença de anormalidades no teste de Telemetria de Impedância, ou de saturação do amplificador, o outro eletrodo adjacente foi selecionado (Ex: E18).

Neste estudo, apenas no terceiro retorno do sujeito S8 foi necessário selecionar o eletrodo de registro distante dois eletrodos no sentido basal ao eletrodo de estimulação. A Telemetria de Impedância registrou alta impedância no E13. Conseqüentemente, não foi possível obter uma resposta neural utilizando o E13, e nem o E12, como eletrodos de registro. Neste caso, o eletrodo E8 foi utilizado como eletrodo de registro para o eletrodo de estimulação E10.

Para cada eletrodo de registro (eletrodo ativo), também foi selecionado um eletrodo de referência, posicionado no receptor-estimulador, e denominado eletrodo placa. A escolha do eletrodo ativo intracoclear, e do eletrodo placa como referência, caracteriza o modo de estimulação monopolar 2 (MP2).

Ganho do amplificador: o valor do ganho do amplificador foi ajustado em 60 dB*. Em casos nos quais não foi possível obter-se uma resposta neural visível, devido à presença de saturação do amplificador, este ganho foi alterado para 40 dB.

Delay: as opções de delay são 50*, 75, 100 e 120 μ s. Foi selecionado o *delay* que apresentou resposta neural com maior amplitude e melhor reprodutibilidade.

Promediação e alta resolução: a promediação de determinado número de varreduras permite que o nível de ruído possa ser reduzido, de modo a ressaltar a resposta neural. O sistema, automaticamente, ajusta o número de varreduras, dependendo do ganho do amplificador selecionado: 200 varreduras para 40 dB de ganho, e 100, para 60 dB. O modo “Alta resolução” foi utilizado, com nível de rejeição do artefato de 90%.

A figura 18 mostra a tela do software da NRT para seleção dos parâmetros de estimulação e registro.

Figura 18. Tela do software da NRT v. 3.1 contendo os parâmetros de estimulação e de registro do ECAP.

O primeiro passo para realizar a função de crescimento da amplitude foi encontrar o nível máximo de corrente confortável ao paciente (LAPL), e com o qual pudesse ser visualizado, no mínimo, um “esboço” da resposta neural desejada, com amplitude a partir de 50 μ V. Após ser encontrado este nível, a função de otimização foi selecionada. A partir desta função, foi selecionada a combinação dos parâmetros de delay, de ganho e do eletrodo de registro, com a qual foi possível obter-se a resposta neural com maior amplitude e melhor reprodutibilidade.

Utilizando esta combinação de parâmetros, no nível de corrente elétrica de máximo conforto (LAPL), a função de crescimento da amplitude foi acionada. Nesta

função, apenas o nível de corrente foi modificado, enquanto todos os demais parâmetros foram mantidos. Os níveis de corrente apresentados foram, gradativamente, diminuídos, completando-se as sete apresentações programadas pelo default do software, ou até serem obtidas, no mínimo, duas respostas válidas, as quais são consideradas suficientes para que o limiar possa ser calculado pelo software. Os decrementos utilizados foram de três unidades de programação.

As séries de otimização e da pesquisa da amplitude podem ser visualizadas na figura 19.

Figura 19. Tela do software da NRT v.3.1 mostrando as séries disponíveis para pesquisa. Em verde, a série de otimização (Optimize Dealy & Gain) e, em vermelho, a série de crescimento da amplitude (Amplitude Growth).

A análise das respostas neurais foi realizada seguindo os seguintes passos:

- ❖ Seleção das respostas válidas. Para que uma resposta fosse considerada válida, os seguintes aspectos foram analisados: a presença de morfologia característica da resposta neural, tendo visíveis os picos N1 e P1, a ausência de artefato contaminando a resposta neural, e a reprodutibilidade entre as ondas no modo *Low Resolution*. As respostas consideradas válidas, baseadas nestes requisitos, foram selecionadas, e as demais, excluídas da amostra.

Vale ressaltar que, no que se refere à nomenclatura dos picos da resposta neural, na literatura, o pico positivo, quando único, é denominado de pico P1 ou P2, dependendo do autor. Neste estudo, foi adotada a nomenclatura P1, a qual também é utilizada pelo software da NRT, versão 3.1.

- ❖ Nas respostas válidas, os picos N1 e P1 foram marcados, mensurando a latência e a amplitude das respostas, por meio do “*pick peaker*”. Trata-se de um recurso disponível no software da NRT, o qual realiza a medição automática destes valores. As marcações do *pick peaker* foram confirmadas em cada resposta neural. Nos casos onde a marcação foi realizada incorretamente, o avaliador realizou a medição manualmente. O pico N1, cuja latência não ultrapassou 0,5 ms, foi marcado no valor mais negativo (figura 20). Já o pico P1 foi considerado o pico mais positivo, ocorrendo entre 0.5 ms a 1.0 ms. Nos casos em que não foi obtido um pico P1 evidente, a amplitude do ECAP foi mensurada entre o pico N1 e a linha de base. Nestas situações, o ponto, no qual a curva de resposta neural retornou à linha de base, foi considerado como sendo o pico P1.

- ❖ O valor da amplitude da resposta neural, para cada nível de corrente apresentado, correspondeu a um ponto no gráfico da função de crescimento da amplitude. Depois de mensurada a amplitude, em todas as respostas válidas, a função de regressão linear foi acionada. Tal função forneceu o p-NRT e o *slope*, como mostra a figura 20.

Figura 20. Tela da NRT. Função de crescimento da amplitude. À esquerda, níveis decrescentes de corrente elétrica e as respectivas respostas neurais geradas. À direita, quadro inferior, um exemplo de resposta neural, com a marcação da amplitude do pico N1. À direita, quadro superior, a função de regressão linear, a qual fornece os valores de slope (*AGF Slope*) e do p-NRT (*NRT Threshold*), ambos indicados pela seta preta.

Pesquisa da Função de Recuperação

A função de recuperação examina as características refratárias da resposta neural. O paradigma de subtração, técnica utilizada para separar a resposta neural do artefato, permite a alteração do intervalo entre os estímulos prova e mascarador (MPI). À medida que o MPI aumenta, as fibras do nervo auditivo se recuperam do período refratário. Esta recuperação reflete-se na diminuição da efetividade do mascaramento, produzindo uma menor resposta neural até a sua ausência da mesma.

Neste estudo, a pesquisa da função de recuperação foi realizada nos mesmos eletrodos avaliados durante a pesquisa da função de crescimento da amplitude (E5, E10, E15 e E20). Para cada eletrodo avaliado, o mesmo valor de LAPL e a mesma combinação dos parâmetros de estimulação e de registro foram utilizados para se realizar a pesquisa da função de recuperação.

Os valores de MPI pesquisados foram: 500, 750, 1000, 2000, 4000 μs *. Para cada intervalo, uma resposta foi registrada. As respostas neurais consideradas válidas tiveram a amplitude mensurada, entre o pico N1 e P1. Este estudo analisou o período de recuperação das fibras neurais por eletrodo, considerando-se, como o período de recuperação, o MPI máximo em que foi possível registrar uma resposta neural válida. Também foi avaliada para qual MPI a amplitude da resposta neural foi máxima, ou seja, com qual duração de intervalo mascarador – prova, o paradigma de subtração foi mais efetivo (figura 21).

Figura 21. Pesquisa da função de recuperação. Tela inferior, um exemplo de resposta neural, com os picos N1 e P1 marcados. Os pontos da tela superior representam o valor da amplitude da resposta neural mensurada em diferentes MPI (300, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 e 4500 μs).

Avaliação das Respostas Neurais – Justificativas para as análises

Conforme descrito no objetivo, a proposta deste estudo foi avaliar o Potencial de Ação Composto Eletricamente Evocado do Nervo Auditivo (ECAP), registrado pela NRT. Foram analisados: a latência e a amplitude do pico N1, o *slope*, p-NRT, morfologia, e o tempo de recuperação do nervo auditivo entre os eletrodos e entre os retornos.

Na literatura (Brown et al., 1990; Abbas et al., 1999; Brown et al., 2000), a avaliação do ECAP não inclui a análise da amplitude do pico N1 isoladamente. Estudos realizados por Stypulkowski et al. (1986) mostraram que as características do pico negativo do ECAP, especialmente a largura da base do pico N1, estavam relacionadas à quantidade de fibras neurais que efetivamente respondem ao estímulo elétrico. No software NRT, versão 3.1, esta análise não pode ser realizada, uma vez que tal medição não é precisa o suficiente para se obter os valores inicial e final. No entanto, a mensuração da amplitude do pico N1 pode ser realizada de modo preciso.

Considerando a maior estabilidade do pico N1, em comparação ao pico P1, bem como devido à importância das características do pico negativo para estimar a participação da população neural frente ao estímulo elétrico, a análise da amplitude e latência, apenas do pico N1, foi incluída neste estudo.

Adicionalmente, como foram avaliados diferentes modelos de dispositivo interno, as características da resposta neural avaliadas na Função de Amplitude e na Função de Recuperação também foram comparadas entre os modelos Nucleus 24 R (ST) e Nucleus 24 R (CS).

Análise estatística

Os resultados deste estudo foram analisados mediante a aplicação dos seguintes testes estatísticos: Teste não paramétrico de Wilcoxon, Teste de Friedman, Teste de Mann-Whitney, e Teste de Igualdade de duas proporções. Foi considerado um nível de significância de 0,05 (5%).

O Teste de Friedman foi aplicado para comparar as respostas neurais entre os retornos e entre os eletrodos, analisando a amplitude e a latência de N1, o slope, o p-NRT. O teste de Wilcoxon foi aplicado para analisar as mesmas variáveis, duas a duas. O teste de Igualdade de duas proporções foi aplicado aos resultados qualitativos referentes ao tipo de resposta do ECAP e a duração do MPI. Para comparar as respostas neurais entre os dois modelos de IC, foi aplicado o Teste de Mann-Whitney (Vieira, 2004).

4. RESULTADOS

Amostra e Retornos Periódicos

A amostra final foi composta por treze indivíduos. Todos foram avaliados durante os retornos periódicos ao centro de Implante Coclear. Nestes retornos, foram realizados os procedimentos clínicos de rotina, de acordo com o protocolo de acompanhamento pós-operatório. Os pacientes retornaram ao setor de Implante, para realizar a ativação dos eletrodos, no mínimo em trinta e no máximo em quarenta e cinco dias após a cirurgia. Neste momento, o Implante Coclear foi ativado pela primeira vez, liberando o estímulo elétrico ao nervo auditivo, por meio dos vinte e dois eletrodos intracocleares.

Com relação aos retornos dos participantes deste estudo, ao centro de Implante, apesar de terem sido agendados com antecedência, muitas vezes, a família não conseguiu comparecer aos retornos previstos, adiando ou antecipando o atendimento. Por esta razão, o tempo de uso do dispositivo, em cada retorno, variou entre os participantes.

Telemetria de Respostas Neurais

A seguir, serão descritos os resultados da Telemetria de Respostas Neurais, especificamente, da Pesquisa de Função de Crescimento da Amplitude e da Função de Recuperação.

Pesquisa da Função de Crescimento da Amplitude:

Amplitude do pico N1:

O gráfico 1 apresenta a média e o intervalo de confiança das amplitudes do pico N1, em μV , comparando os valores obtidos no primeiro, segundo e, terceiro retornos, para cada eletrodo.

Gráfico 1. Média e intervalo de confiança das amplitudes do pico N1 (μV). Comparação entre os retornos para cada eletrodo

No teste de Friedman, considerando nível de significância de 0,05 (5%), não houve diferença estatisticamente significativa para o E20 e E15 ($p=0,5$ e $p=0,06$, respectivamente). Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa entre as amplitudes do pico N1, entre os retornos, para os eletrodos E5 ($p=0,018$) e E10 ($p=0,023$).

Os resultados da aplicação do teste de Wilcoxon, comparando os retornos de dois em dois, estão descritos na tabela 2. No eletrodo E5, houve diferença na amplitude entre primeiro e o terceiro retorno ($p=0,028$), e entre o segundo e o

terceiro retorno ($p=0,002$). No E10, houve diferença significativa apenas entre o segundo e o terceiro retorno ($p=0,007$).

Tabela 2. P-valor, obtido no teste de Wilcoxon, comparando as amplitudes do pico N1 entre os retornos (de dois em dois), para cada eletrodo

p-valor	Eletrodos					
	E5		E10		E15	
	1º retorno	2º retorno	1º retorno	2º retorno	1º retorno	2º retorno
2º retorno	0,600	-----	0,463	-----	0,058**	
3º retorno	0,028*	0,002*	0,075**	0,007*		

* Diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$).

** Valores no limite de aceitação. Tendência a ser significativos.

O gráfico 2 mostra a média e o intervalo de confiança das amplitudes do pico N1 entre os eletrodos. O resultado do teste de Friedman mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os eletrodos. O p-valor para o primeiro, o segundo e o terceiro retorno foram: 0, 520, 0, 338, e 0, 392, respectivamente.

Gráfico 2. Média e intervalo de confiança das amplitudes do pico N1 (μV). Comparação entre os eletrodos para cada retorno

A figura 22 mostra um exemplo de melhora e outro de piora na qualidade da resposta neural, obtidos em dois sujeitos deste estudo. À esquerda, as respostas neurais do sujeito S1 e à direita, do sujeito S7, nos eletrodos E10 e E15, respectivamente. Em preto, constam as respostas neurais do primeiro retorno e, em vermelho, as respostas do segundo retorno. Houve um aumento da amplitude do pico N1 entre os retornos para o sujeito S1 e, uma diminuição para o sujeito S7.

Figura 22. Respostas Neurais do sujeito S1 (à esquerda) e S7 (à direita). Respostas neurais do primeiro retorno em preto e, do segundo retorno, em vermelho.

Latência do pico N1:

O gráfico 3 apresenta a média dos valores das latências (μ s), comparando os retornos, em cada eletrodo. No teste de Friedman, não houve diferença estatisticamente significativa entre as latências de N1, entre os retornos, para os eletrodos: E5 ($p=0,101$), E10 ($p=0,746$), E15 ($p=0,751$), e E20 ($p=0,101$).

Gráfico 3. Média das latências do pico N1 (μ s). Comparação entre os retornos para cada eletrodo

Slope:

O gráfico 4 mostra a comparação da média e intervalo de confiança dos valores do slope entre os retornos. No teste de Friedman, não houve diferença estatisticamente significativa do slope entre os retornos, para os eletrodos E5, E10, E15 e E20 ($p=0,430$, $p=0,116$, $p=0,584$, $p=0,368$, respectivamente).

Gráfico 4. Média e intervalo de confiança dos slopes ($\mu\text{V/up}$). Comparação entre os retornos para cada eletrodo

Em cada retorno, a comparação da média dos valores do slope entre os eletrodos, não mostrou a existência de diferenças estatisticamente significantes (gráfico 5). O p-valor, obtido no teste de Friedman, para os retornos foi: 1º retorno, $p=0,853$; 2º retorno, $p=0,635$, e 3º retorno, $p=0,232$.

Gráfico 5. Média dos slopes ($\mu\text{V/up}$). Comparação entre eletrodos para cada retorno

p-NRT:

O gráfico 6 mostra a comparação da média e intervalo de confiança do p-NRT (up), entre os retornos. No teste de Friedman, não houve diferença estatisticamente significativa do p-NRT entre os retornos, para os eletrodos E5, E10, E15 e E20 ($p=0,484$, $p=0,584$, $p=0,584$, $p=0,199$, respectivamente).

Gráfico 6. Média e intervalo de confiança dos p-NRT (up). Comparação entre os retornos

Avaliando cada retorno separadamente, o teste de Friedman mostrou que o p-NRT apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os eletrodos, no primeiro ($p= 0,001$), no segundo ($p= 0,002$), e no terceiro retorno ($p< 0,001$). O gráfico 7 mostra a comparação do p-NRT entre os eletrodos.

Gráfico 7. Média dos p-NRT (up). Comparação entre os eletrodos

A tabela 3 mostra a análise do p-NRT entre pares de eletrodos, segundo o teste de Wilcoxon. Em todos os retornos, houve uma diferença estatisticamente significativa do p-NRT entre os eletrodos: o E20 e E15, o E20 e E10, e o E20 e E5. No primeiro e no último retorno, também houve diferença significativa, entre os eletrodos E15 e E10.

Tabela 3. P-valor, obtido no teste de Wilcoxon, comparando o p-NRT entre os eletrodos (de dois em dois), para cada retorno

	Eletrodos	E05	E10	E15
1°. Retorno	E10	0,650	----	----
	E15	0,133	0,023*	----
	E20	0,016*	0,006*	0,006*
2°. Retorno	E10	0,861	----	----
	E15	0,650	0,075**	----
	E20	0,019*	0,003*	0,003*
3°. Retorno	E10	0,279	----	----
	E15	0,382	0,001*	----
	E20	0,023*	0,001*	0,019*

* Diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

** Valores no limite de aceitação. Tendência a ser significativos.

Número de respostas válidas:

Analisando qualitativamente o número de respostas válidas na série da Pesquisa da Função de Amplitude de cada eletrodo, foram obtidas, em média, de 3 a 5 respostas válidas. Assim, a área dinâmica para a estimulação elétrica, compreendida entre o limiar do ECAP até o LAPL (nível máximo de conforto para a pesquisa da NRT), variou entre 9 a 15 up, o que equivale a, aproximadamente, 12,5 μ A.

Morfologia das respostas:

O gráfico 8 mostra a porcentagem dos diferentes tipos de respostas do ECAP, referentes à morfologia dos picos N1 e P1. No primeiro retorno, houve uma maior porcentagem de respostas do tipo Ic em todos os eletrodos: E5 (53,8%), E10 (53,8%), E15 (53,8%) e E20 (53,8%). No segundo retorno, houve uma maior porcentagem de respostas do tipo Ia para os eletrodos E5 (53,8%), E15 (69,2%), e E20 (76,9%). O E10 permaneceu com a mesma porcentagem de respostas do tipo Ia e Ic. Já no terceiro retorno, as respostas do tipo Ia prevaleceram nos eletrodos E10 (53,8%), E15 (61,5%), e E20 (61,5%). Já para o E5, as respostas do tipo Ic foram mais comuns (53,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de resposta do ECAP entre os retornos ($p>0,05$), segundo teste de Igualdade de duas proporções.

Gráfico 8. Porcentagem dos tipos de respostas obtidos nos eletrodos E5, E10, E15 e E20

Pesquisa da Função de Recuperação do Nervo Auditivo:

Tempo de recuperação do nervo auditivo:

Os resultados da pesquisa da função de recuperação do nervo auditivo podem ser visualizados nos gráficos 9.1 e 9.2. Estes gráficos mostram qual foi o tempo de recuperação do nervo auditivo (MPI = μ s) dos sujeitos (N=13 = 100%), comparando as respostas registradas nos três retornos.

O gráfico 9.1 mostra o tempo de recuperação para os eletrodos basais E5 e E10 e o gráfico 9.2, para os eletrodos apicais E15 e E20.

Para o eletrodo E5, a pesquisa realizada no primeiro e no segundo retorno mostrou que o tempo de recuperação, da maioria dos sujeitos (53,8%), foi de 1000 μ s. No terceiro retorno, o tempo de recuperação, em 53,8% dos sujeitos, aumentou para 2000 μ s.

No eletrodo E10, o tempo de recuperação da maioria dos sujeitos foi de 2000 μ s nos três retornos. No primeiro e no terceiro retorno, 69,2% dos sujeitos apresentaram o tempo de recuperação de 2000 μ s, e, no segundo retorno, 53,8% dos sujeitos.

No eletrodo E15, os tempos de recuperação mensurados na maioria dos sujeitos foram de 1000 μ s (38,5% dos sujeitos) e 2000 μ s (38,5% dos sujeitos), no primeiro retorno. No segundo e no terceiro retorno, o tempo de recuperação foi de 2000 μ s para 46,2% dos sujeitos.

Já para o eletrodo E20, houve uma diminuição do tempo de recuperação entre o primeiro e o segundo retornos. No primeiro retorno, 53,8% dos sujeitos apresentaram tempo de recuperação de 2000 μ s. No segundo retorno, este tempo diminuiu para 1000 μ s (46,2% dos sujeitos) e se manteve durante o terceiro retorno (53,2% dos sujeitos).

O teste de Igualdade de duas proporções mostrou haver diferença estatisticamente significativa no eletrodo E5, entre o segundo e o terceiro retorno, e, no eletrodo E20, entre o primeiro e o segundo retorno.

Gráfico 9.1. Tempo de recuperação ($MPI=\mu s$) entre os indivíduos (%). Comparação entre retornos para os eletrodos E5 e E10

Gráfico 9.2. Tempo de recuperação ($MPI=\mu s$) entre os indivíduos (%). Comparação entre retornos para os eletrodos E15 e E20

A figura 23 mostra a série da pesquisa do tempo de recuperação de dois sujeitos. Os pontos, pretos e vermelhos, indicam que existe resposta neural. O S2 (tela superior) apresenta respostas neurais para todas as durações do MPI (até 4000 μ s), caracterizando uma resposta de recuperação lenta. Já o segundo sujeito S6 (tela inferior), apresenta respostas neurais até 1000 μ s. Depois deste intervalo, nenhuma resposta válida pode ser registrada, indicando um período de recuperação rápido. Os critérios para considerar uma resposta como sendo válida estão descritos na Metodologia – “Seleção das respostas válidas”, página 90.

Figura 23. Tela da NRT: pesquisa da função de recuperação. S2 (tela superior), respostas neurais em todos os MPis. S6 (tela inferior), respostas válidas somente até 1000 μ s.

Comparação entre os Modelos Nucleus 24 R(ST) e Nucleus 24 R(CS):

Para comparar as respostas da NRT entre os modelos de Implantes Cocleares Nucleus 24 R(ST) e Nucleus 24 R(CS), foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney.

O gráfico 10 mostra a comparação da média das amplitudes do pico N1 entre os retornos. Houve diferença estatisticamente significativa no segundo retorno, para os eletrodos E10 ($p=0,040$) e E20 ($p=0,040$). Nos eletrodos E5 ($p=0,057$) e E15 ($p=0,079$), houve uma tendência a significância, também no segundo retorno.

Gráfico 10. Comparação das médias da amplitude do pico N1, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)

Com relação à latência do pico N1, não houve diferenças estatisticamente significantes, como mostra o gráfico 11.

Gráfico 11. Comparação das médias da latência do pico N1, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)

Quanto ao slope, comparando os diferentes modelos de IC, foi observada uma diferença significativa no E5 ($p=0,040$), no segundo retorno e, no E20 ($p=0,003$), no primeiro retorno. Também houve uma tendência à significância o E5 (0,057), no terceiro retorno, e, no E10 ($p=0,057$), no segundo retorno. No que se refere ao p-NRT, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois modelos de IC. Os gráficos 12 e 13 mostram a comparação do slope e do p-NRT, respectivamente, para os dois modelos de IC.

Gráfico 12. Comparação do slope, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)

Gráfico 13. Comparação do p-NRT, entre os retornos, para os modelos de Implante Coclear N24 R(ST) e N24 R(CS)

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar as respostas neurais, mensuradas por meio da NRT, ao longo do primeiro ano de uso do dispositivo de IC. Cada sujeito foi avaliado três vezes e as respostas neurais foram registradas nos eletrodos E5, E10, E15 e E20. Para cada eletrodo, as características de amplitude e latência do pico N1, o slope, limiar, morfologia das respostas, e o período de recuperação foram comparados entre os retornos. A análise entre eletrodos também foi realizada para a amplitude do pico N1 e para o p-NRT.

Como os sujeitos deste estudo utilizaram diferentes modelos de IC, foi realizada a comparação entre os modelos, no que se refere às mesmas características das respostas neurais, durante o primeiro ano de uso do dispositivo.

O registro da resposta neural foi obtido com sucesso em todos os sujeitos deste estudo. Em 100% dos registros, houve reprodutibilidade nos traçados e presença de pico N1 visível.

Os eletrodos E5 e E10, por estarem posicionados na região mais basal da cóclea, foram denominados eletrodos basais, e, os eletrodos E15 e E20, eletrodos apicais, como mostra a figura 24.

Figura 24. Raio X do feixe de eletrodos intracocleares modelo Nucleus 24 R(CS), destacando a localização dos eletrodos E5, E10, E15 e E20. Fonte: Professional's Multimedia Resource Disc. Cochlear Limited. 2005.

Fonte: Professional's Multimedia Resource Disc. Cochlear Limited. 2005.

1. Análise longitudinal

Amplitude do pico N1

Segundo Stypulkowski e van den Honert (1984) e Miller et al. (1993), além dos limiares, da morfologia, e da amplitude do ECAP, a largura e a amplitude do seu pico negativo N1 também fornecem importantes informações referentes ao estado das fibras do nervo auditivo em resposta à estimulação elétrica, bem como sobre a efetividade do Implante Coclear em gerar a resposta neural.

Por ser considerado o pico mais estável do ECAP, a amplitude e a latência do pico negativo N1 foram analisadas neste estudo. Na literatura, outros estudos analisaram o pico N1, a exemplo do artigo publicado por Stypulkowski et al., em

1986. Os autores verificaram que as características do pico negativo do ECAP, especialmente a largura da base do pico N1, estavam relacionadas à quantidade de fibras neurais que efetivamente respondiam ao estímulo elétrico. Gordon (2006) analisou o pico negativo N1 do ECAP, juntamente com os demais picos do EABR, para avaliar as respostas do sistema auditivo periférico e central ao longo do tempo.

Com relação às características do pico N1 descritas na literatura, trata-se do pico negativo do ECAP, com latência entre 0.2 ms e 0.4 ms, e com valores de amplitude podendo atingir centenas de μV , dependendo da intensidade do estímulo (Abbas et al., 1999).

Comparando os três retornos durante o primeiro ano de IC, pode ser observado que, em todos os eletrodos, houve um aumento da amplitude do pico N1, entre o segundo e o terceiro retorno (gráfico 1). Em média, o segundo retorno correspondeu ao 5º mês de uso do dispositivo, e o terceiro retorno, ao 9º mês de uso. Entre o primeiro e o segundo retorno, as diferenças de amplitude foram menos evidentes, sendo que, em alguns sujeitos, houve diminuição da amplitude do pico N1.

A análise estatística mostrou que o aumento das amplitudes do pico N1 foi significativo para os eletrodos E5 e E10 (gráfico 1 e tabela 1). Para os eletrodos basais, as amplitudes variaram de -53,73 μs a -132,13 μs no segundo retorno, e entre -72,84 μs a -151,52 μs , no terceiro retorno. Para os eletrodos E15 e E20, alterações estatisticamente significantes não foram detectadas entre os retornos.

Resultados semelhantes, mostrando aumento da amplitude do pico N1-P1 ao longo do tempo foram obtidos por Hughes et al. (2000); Thai-Van et al., (2001) e Lai et al. (2004). Em estudos com animais, Shepherd et al. (1994) encontraram um aumento significativo da amplitude das ondas do EABR em gatos, ao longo do tempo de uso com o IC.

O aumento significativo das amplitudes nos eletrodos basais, como mostra o gráfico 1, poderia ser explicado pela alteração no fluxo de corrente elétrica que atinge o tecido neural, ao longo do tempo de uso do IC. Para Shepherd et al. (1994), as alterações nas respostas neurais ao longo do tempo refletem as modificações na distribuição da corrente intracoclear, não podendo ser justificadas por alterações no estado ou recrutamento das fibras auditivas.

O fluxo de estimulação elétrica do tecido neural requer a conversão da corrente de elétrons (partículas negativas que ao fluírem ao longo de um condutor, geram a corrente elétrica) em corrente iônica, ao nível da interface eletrodo-tecido, graças a reações eletroquímicas. Este fluxo pode ser afetado, por exemplo, pela presença de tecido ósseo e/ou fibroso ao redor dos eletrodos. Estudos histopatológicos realizados em cobaias e em humanos usuários de IC mostraram a formação de tecido ósseo e fibroso, encapsulando o feixe de eletrodos, principalmente, na região basal da cóclea, próxima à cocleostomia (Burton et al., 1996; Johnsson et al., 1982; Linthicum Jr. et al., 1991; Fayad et al., 1991; Shepherd et al., 1991; Nadol, 1994 e 1997).

A presença de tecido ao redor dos eletrodos basais poderia alterar a impedância dos eletrodos, resultando em pulsos de corrente assimétricos, afetando a distribuição da corrente dentro da cóclea, bem como, a intensidade de corrente que atingiria o tecido neural. Para alguns autores, a presença de tecido ao redor dos eletrodos poderia diminuir a carga de corrente que atinge os neurônios auditivos (Finley et al., 1989; Shepherd et al., 1991). Entretanto, outros autores (Shepherd et al., 1994; Charlet de Sauvage et al., 1997), justificaram o aumento da amplitude da onda I do EABR devido à alteração da distribuição da corrente intracoclear, em consequência do encapsulamento dos eletrodos pelo tecido fibroso.

As alterações na impedância dos eletrodos, que teriam início no momento da inserção do feixe de eletrodos, poderiam sofrer modificações com o uso do dispositivo, mediante aos efeitos que a estimulação elétrica crônica exerceria a longo prazo. Segundo Hughes et al. (2001), após a ativação, uma camada hídrica tenderia a se formar na superfície do eletrodo, em consequência de alterações químicas que ocorrem na interface eletrodo-tecido. Esta camada resultaria em um aumento na área de contato do eletrodo, a qual contribuiria para a diminuição dos valores de impedância. A combinação entre a maior superfície de contato dos eletrodos basais, associada ao maior volume coclear nesta região, estaria relacionada à diminuição dos valores de impedância.

Há discordância na literatura quanto ao limite máximo de tempo durante o qual poderiam ocorrer tais modificações na impedância. No entanto, vários estudos concordam que as principais modificações são registradas durante o primeiro ano de IC (Hardie, 2001; Clark et al., 1995; Giraud, 2001). Neste estudo, as principais modificações foram observadas entre o segundo e o terceiro retorno durante o primeiro ano de uso do dispositivo.

Portanto, ao longo do tempo de uso do IC, as alterações na interface eletrodo e tecido neural, que resultam em modificações na distribuição da corrente intracoclear, poderiam justificar o aumento da amplitude do pico N1 para os eletrodos localizados na região basal. Nos eletrodos mais apicais, uma vez que são menos afetados pela formação e encapsulamento dos eletrodos pelos tecidos fibroso e ósseo, o fluxo de corrente que atinge o tecido neural nesta região tenderia a ser mais constante, resultando em amplitudes do pico N1 relativamente estáveis, ao longo do tempo.

Com os softwares disponíveis atualmente, a única maneira de o clínico avaliar a impedância no feixe de eletrodos, entre os retornos, é por meio da mensuração da Telemetria de Impedância. Trata-se da medida da resistência ao fluxo de corrente exercida pelo fio condutor, pelos eletrodos, pelos fluídos, e pelo tecido biológico. Calcula a impedância dos eletrodos e da interface eletrodo-tecido, por meio da mensuração do fornecimento de energia, da voltagem de saída do eletrodo, e do fluxo de corrente através de cada eletrodo (Durrant e Ferrano, 2000). Segundo Clark et al. (1995), a telemetria de impedância correlaciona-se com o grau de formação de tecido ósseo/fibroso nos eletrodos.

Neste estudo, a impedância entre os retornos não apresentou variações significativas. O eletrodo E10 apresentou os maiores valores de impedâncias e, o eletrodo E20, os menores. Nos eletrodos basais, as impedâncias variaram entre 3,5 ohms a 7 ohms e, nos eletrodos apicais, entre 2,5 ohms a 7 ohms. Portanto, as alterações no fluxo interno da corrente entre os eletrodos, caso possam ser efetivamente mensuradas pela Telemetria de Impedância, não poderiam explicar o aumento da amplitude de N1 observada neste estudo, uma vez que os valores de impedância permaneceram constantes.

Na literatura, outra hipótese, baseada nos estudos sobre os efeitos a longo prazo da estimulação elétrica às fibras do nervo auditivo, poderia justificar as alterações na amplitude das respostas.

Estudos em animais estimulados cronicamente mostraram um aumento significativo da densidade neural, o que contribuiria para o aumento da amplitude do pico N1, nos segmentos próximos ao par de eletrodos de estimulação (Leak e Snyder, 1993; Mitchell et al., 1997). Segundo Dodson Mohuiddin (2000), a estimulação

elétrica seria responsável por prevenir a perda da camada de mielina e por estimular a remielinização.

Para Shepherd e Hardie (2001), a utilização da estimulação elétrica, via IC, contribui para o estabelecimento e manutenção da inervação coclear aferente. Além disso, esta estimulação gera alterações à atividade sináptica e elétrica, ao nível da membrana do neurônio, e fornece um potente suporte neurotrófico aos neurônios auditivos.

A longo prazo, os efeitos que ocorreriam nos neurônios em função do estímulo elétrico incluiriam: as modificações na eficiência sináptica, a potenciação de longa duração (LTP), e a ação dos fatores tróficos. Estes fatores, os quais transitam entre os neurônios no sentido retrógrado e anterógrado, poderiam ativar um maior número de neurônios ao longo do tempo. Durante tais processos, o íon Cálcio (Ca^{2+}) apresenta significativa participação, especialmente à ativação de múltiplas cascatas enzimáticas, fundamentais para a sobrevivência da célula (Roehm e Hansem, 2005).

Gordon et al. (2003), avaliaram as modificações do ECAP, no eletrodo basal E3, ao longo do primeiro ano de uso do IC, em crianças. Os autores encontraram aumento estatisticamente significativo da amplitude do pico N1, durante o primeiro ano de uso do dispositivo. Para estes autores, o aumento da amplitude foi indicativo da maior sincronia entre os neurônios auditivos primários durante o primeiro ano de IC. O aumento da sincronia seria proporcionado devido ao modo como a estimulação ativa os neurônios primários e/ou devido à redução da variação do tempo de disparo entre os neurônios.

A diferença na amplitude das respostas neurais entre os eletrodos também foi encontrada por Mitchell et al. (1997). Analisando os efeitos da estimulação elétrica

crônica em cobaias, estes autores verificaram um aumento da amplitude da onda I do EABR para a região basal. A análise histopatológica do nervo auditivo das cobaias mostrou um aumento na densidade neuronal, mais significativo, para os neurônios da base. Em média, houve um aumento de 69% da densidade neuronal na base, e 17% no ápice. Os autores relacionaram o aumento da densidade na região basal à utilização de níveis inferiores de estimulação elétrica crônica ao longo do tempo.

Latência do pico N1

Na literatura, a latência do ECAP, especificamente do pico N1, é considerada uma medida estável, independente do nível de apresentação do estímulo. Apresenta discretas variações entre 0.2 e 0.4 ms (Lai, 1999; Abbas et al. 1999). Os resultados obtidos neste estudo indicaram a ausência de diferenças estatisticamente significantes entre as latências do pico N1, ao longo do tempo de uso do IC (gráfico 3), corroborando com outros estudos da literatura (Brown et al., 1994; Miller et al., 2000).

Segundo Haenggeli et al., (1998) e Miller et al., (2003), a estimulação direta dos neurônios auditivos, compensando os mecanismos de sinápticos entre as células ciliadas da cóclea, e as estruturas neurais, justifica, em parte, o fato da latência do ECAP sofrer mínima influência da variação no nível de corrente.

Neste estudo, a média entre os eletrodos foi estável durante os retornos. Diferenças significantes não foram obtidas. Entretanto, a média da latência do pico N1 foi, discretamente, menor para os eletrodos apicais, diferença observada em todos os retornos. Esta discreta diferença, também encontrada nos estudos realizados por Dees et al. (2005) e Gordon et al. (2003 e 2006), foi justificada pelas características das diferentes populações neurais estimuladas ao longo do feixe de eletrodos.

Gordon et al. (2006), verificou uma diminuição na latência do pico N1 com o tempo de uso do IC. Esta diminuição foi justificada pelo aumento no número de neurônios que responderam ao estímulo de maneira sincrônica. A melhora na sincronia, por sua vez, foi associada ao aumento da mielinização e/ou a melhora no mecanismo de despolarização da membrana neuronal. A principal diferença o estudo do Gordon et al. e este estudo foi a idade dos sujeitos avaliados. Gordon avaliou 44 crianças com surdez congênita, implantadas entre 1 e 17 anos de idade. Neste estudo foram avaliadas 13 crianças, implantadas entre 1 ano e 4 meses até 2 anos e 6 meses de idade.

Slope

O slope representa as mudanças na amplitude da resposta do nervo auditivo em função do nível de estimulação. O cálculo do slope é obtido a partir da divisão da variação do nível de corrente (up), pela variação da amplitude (μV):

Por exemplo:

E20. Série de crescimento da amplitude:

Situação	Nível de Corrente (up)	Amplitude do ECAP (μV)
S1	191	119,8
S2	188	88,5
S3	185	67,0

Slope = $\frac{\text{Variação da amplitude}}{\text{Variação do nível de corrente}}$

Slope = $\frac{\text{S1} - \text{S3 amplitude}}{\text{S1} - \text{S3 nível de corrente}}$

Slope = $\frac{119,8 - 67,0 \mu\text{V}}{191 - 185 \text{ up}}$

Slope = $\frac{52,8 \mu\text{V}}{6 \text{ up}} = 8,8 \mu\text{V/up}$

Este exemplo mostra uma série de crescimento da amplitude para o eletrodo E20. Nesta série, houve três situações de apresentação do estímulo elétrico (up), com intensidades decrescentes. Para cada situação, foi mensurada a amplitude do ECAP para a resposta neural registrada. O valor do slope foi obtido dividindo a variação da amplitude ($119,8 - 67,0 \mu\text{V}$), pela variação do nível do estímulo ($191 - 185 \text{ up}$). O resultado da divisão ($8,8 \mu\text{V/up}$) indica que a cada aumento de uma unidade de programação, houve um aumento de $8,8 \mu\text{V}$ da amplitude.

Assim, o aumento do slope é frequentemente descrito na literatura como resultado de um maior recrutamento de neurônios ou de uma maior sincronia em uma mesma população de neurônios (Hall, 1990; Abbas, 1998; Brown, 2003; Charasse et al., 2004). Segundo Smith e Simmons (1993), assim como a função de crescimento da amplitude, o valor do slope é considerado um forte indicador da sobrevivência neural.

Segundo Brown et al. (1990a), maiores valores de slope sugeriram que um número crescente de neurônios auditivos responderia ao estímulo elétrico, à medida que o nível de corrente deste estímulo fosse aumentado. Curvas de crescimento caracterizadas por aumentos rápidos da amplitude em função do nível de estimulação refletiriam na capacidade do usuário em se beneficiar da estimulação elétrica e de processar as informações temporais. No entanto, estes autores ressaltam que quando a estimulação monopolar é utilizada, o slope é menos afetado pelas diferenças entre os locais de estimulação.

Neste estudo, a análise do slope revelou ausência de alterações significativas ao longo do tempo, como mostra o gráfico 4. Estes resultados corroboram com outros estudos na literatura, os quais não encontraram alterações

significativas do slope ao longo do primeiro ano de uso do IC (Hughes et al., 2000, Ferrari, 2003).

Entretanto, para os eletrodos basais, a cada retorno foi verificado um aumento do valor do slope, entre 1 $\mu\text{V}/\text{up}$ a 3 $\mu\text{V}/\text{up}$, principalmente entre o segundo e o terceiro retorno. Gordon et al (2003) encontraram aumento significativo do slope para o E3 durante os primeiros seis meses de uso do IC e justificaram este aumento devido ao aumento da sincronia entre os neurônios.

As alterações que aconteceram no slope ao longo do tempo são semelhantes às encontradas na amplitude do pico N1. Tanto para o slope como para a amplitude do pico N1, as principais modificações aconteceram entre o segundo e o terceiro retorno, especialmente para os eletrodos basais. Na literatura, o aumento da sincronia neural foi a justificativa encontrada para explicar este aumento da amplitude e do slope do ECAP.

p-NRT

O p-NRT (up) é obtido extrapolando-se, linearmente, a curva da função de crescimento da amplitude até zero, onde há o cruzamento com o eixo das abscissas. O limiar do NRT é, geralmente, utilizado para auxiliar na programação do processador de fala, e fornece importantes informações a respeito da permeabilidade das fibras do nervo auditivo em responderem ao estímulo elétrico (Lai et al., 2004).

A análise estatística do p-NRT mostrou que as diferenças entre os retornos, não foram estatisticamente significantes (gráfico 6). De modo geral, houve um discreto aumento dos limiares entre o primeiro e o segundo retorno, e uma diminuição dos mesmos entre o segundo e o terceiro retorno. Foram obtidas, em

média, variações de 1 up a 6 up, em todos os eletrodos. A variação do p-NRT foi maior para o eletrodo E5.

Na literatura, Hughes et al (2000) encontraram diferenças nos limiares do ECAP, principalmente durante o primeiro ano de IC e, após este período, houve estabilização dos mesmos. Lai et al. (2004) também verificaram a ausência de alterações significativas. Ao longo dos quinze primeiros meses de uso do dispositivo, foram descritas variações do p-NRT entre 6 up a 11 up. Thai Van et al. (2001) e Ferrari (2003) não encontraram diferenças significantes no p-NRT ao longo do primeiro ano de uso do dispositivo.

Paralelamente aos demais achados deste estudo, é interessante observar que o segundo retorno foi o que apresentou as menores amplitudes do pico N1 e, os maiores valores de p-NRT. Assim como, no terceiro retorno, houve o aumento mais expressivo da amplitude do N1, foi observada uma diminuição do p-NRT. Outros estudos na literatura encontraram uma relação inversamente proporcional entre o limiar e a amplitude do ECAP (Miller et al., 1993 e Brown et al., 1998).

Apesar das diferenças entre os limiares não terem sido estatisticamente significantes, na prática clínica, esta diferença é considerada relevante. O p-NRT é a medida da resposta neural de maior aplicação clínica. Este valor é frequentemente utilizado para ajustar os processadores dos usuários de IC, durante o processo de mapeamento dos eletrodos (Brown et al., 2000; Mason, 2004; Dees et al. 2005). Em crianças pequenas, cuja limitada experiência auditiva e lingüística comprometem o procedimento padrão para programar o processador de fala, os valores do p-NRT auxiliam durante a criação dos mapas que serão programados no processador, responsáveis por converter os estímulos acústicos em elétricos. Em certos casos, o p-NRT é a única informação que o audiologista dispõe para realizar o mapeamento em crianças pequenas.

Por isso, variações nos níveis do p-NRT, mesmo que não significativos, podem interferir na programação do processador de fala de crianças, ao menos, nos primeiros meses de uso do dispositivo. Acompanhar a evolução dos valores do p-NRT pode contribuir também para confirmar a importância da sistematização dos retornos, bem como a periodicidade dos mesmos.

Número de Respostas Neurais Válidas

Neste estudo, foram obtidas, em média, de 3 a 5 respostas válidas durante a série da pesquisa da função da amplitude. Ou seja, entre o nível de máximo conforto e o limiar do ECAP, foram registradas, em média de 3 a 5 respostas. Este intervalo, corresponde a uma área dinâmica para a estimulação elétrica entre 9 up a 15 up, o que equivale a, aproximadamente, 12,5 μ A.

Abbas (1998) afirmou que quando a estimulação elétrica é usada, as fibras do nervo auditivo mostram uma rápida resposta de crescimento com o aumento da intensidade do estímulo, quando comparadas às fibras normais em resposta ao estímulo acústico. A área dinâmica para a estimulação elétrica é reduzida, e varia entre 2 dB a 6 dB. Tal característica pode ser atribuída a ausência dos processos de transdução do estímulo acústico realizado pelas células ciliadas da cóclea.

Morfologia do ECAP

Neste estudo, foram registradas, principalmente, respostas do tipo Ia e do tipo Ic (gráfico 8). As respostas do tipo Ic foram mais frequentes para os eletrodos basais nos três retornos, e também para os eletrodos apicais, apenas no primeiro retorno. No

segundo e terceiro retorno, as respostas do tipo Ia foram mais freqüentes para os eletrodos apicais.

Respostas com morfologia do tipo Ia, mais freqüentes nos eletrodos apicais, também foram encontradas por Brown et al. 1998; Lai e Diller, (1999); Dees et al. (2005), indicando diferentes populações neurais sendo estimuladas ao longo da cóclea.

Estudos associam as diferentes morfologias da resposta neural à participação de diferentes componentes neurais (Stypulkiwski e van den Honert, 1984; Brown e Abbas, 1990a e 1990b). Segundo modelo matemático proposto por Lai e Diller (2000), as respostas do tipo Ia, Ib, Ic e II são o resultado da combinação entre diferentes latências e amplitudes dos componentes dendríticos e axonais. Para obter uma resposta semelhante a do tipo Ia, foi necessário utilizar maiores amplitudes para o componente axonal, e o intervalo entre os dois componentes foi mínimo. Para a resposta do tipo Ic, as amplitudes dos dois componentes foram reduzidas e as latências foram ajustadas para se coincidirem, havendo o cancelamento do pico positivo. Na resposta do tipo II, grandes amplitudes, para ambos componentes, foram utilizadas, bem como um intervalo significativo entre as duas respostas.

Entretanto, nos casos de DANS, em que existe uma grande variabilidade na sobrevivência das estruturas neurais, os estudos histopatológicos mostram que a sobrevivência de dendritos é escassa (Nadol, et al., 1992, Zimmermann et al., 1995; Volmer et al., 2004). Assim, considerar a hipótese de que o componente dendrítico está presente em todos os tipos de respostas (como sugere o modelo proposto por Lai e Diller, 2000) pode não ser aplicada a todos os casos.

Os livros-texto sobre a neurofisiologia do sistema neural descrevem que os potenciais de ação são gerados exclusivamente no axônio, mais precisamente, no

cone de implantação do mesmo (Kandel, 2001; Lent, 2004). Nos dendritos, não são registrados potenciais de ação. Estas considerações podem sugerir que outros processos estejam relacionados à morfologia das respostas neurais, além, apenas, da participação de diferentes estruturas neurais.

ECAP e a plasticidade neural

Os efeitos da estimulação do IC para as vias auditivas centrais foram estudados por diversos autores (Eggermont et al., 1997; Sharma e Dorman, 2000; Sharma, 2004). Nestes estudos, os potenciais auditivos de média e longa latência, especialmente a onda P1, têm mostrado a diminuição na latência, o aumento da amplitude, redução no limiar e padrões de maturação das respostas neurais próximos aos normais, ao longo do tempo de uso do dispositivo. Estes achados são atribuídos à plasticidade do sistema auditivo das crianças implantadas ainda durante o período crítico para o desenvolvimento da função auditiva.

Diferentemente dos resultados descritos acima, as respostas do ECAP ao longo do tempo, parecem não apresentar padrões semelhantes de alterações na latência, na amplitude e nos limiares em comparação as respostas neurais do sistema auditivo central, de modo a não refletir os mecanismos de plasticidade das estruturas neurais em resposta ao estímulo sensorial aferente. Entretanto, por se tratar da primeira estação de geração e transmissão do impulso elétrico às vias auditivas centrais, todos os processos neurais centrais, relacionados à plasticidade do sistema auditivo, estão indiretamente vinculados aos potenciais gerados ao nível do nervo auditivo, ressaltando a importância dos estudos referentes a estes potenciais.

Análise do Tempo de Recuperação

Os gráficos 9.1 e 9.2 mostram os resultados da pesquisa do tempo de recuperação do nervo auditivo por meio da NRT. Houve uma diminuição da amplitude do N1 e da amplitude do ECAP com o aumento do MPI para todos os retornos e em todos os eletrodos. Esta diminuição da amplitude também foi encontrada por Brown et al. (1996), e sugere que à medida que o intervalo entre o estímulo mascarador e prova aumenta, menos neurônios auditivos estarão no período refratário quando o estímulo prova for aplicado. Consequentemente, o paradigma da subtração será menos eficiente em registrar a resposta neural, cuja amplitude tornar-se-á cada vez menor.

A análise do tempo de recuperação mostrou variação, não significativa, entre os retornos e entre os eletrodos. O tempo de recuperação das fibras do nervo auditivo variou de 1000 μ s a 2000 μ s, para a maioria dos sujeitos. Ao longo do primeiro ano de uso do IC, o tempo de recuperação médio nos eletrodos E5, E10 e E15 foi de 2000 μ s. Já para o E20, houve uma melhora no período de recuperação, o qual diminuiu de 2000 μ s para 1000 μ s, para a maioria dos sujeitos.

Os diferentes tempos de recuperação podem estar associados às características fisiológicas de cada neurônio, reflexo da estimulação de diferentes populações neurais (Shannon, 1998).

Brown e Abbas (1990b) e Brown et al. (1996) verificaram que a recuperação do nervo auditivo, do estado refratário, ocorreu completamente dentro dos 6000 aos 8000 μ s. Estes estudos utilizaram eletrodos de superfície para registrar a resposta neural no modo monopolar. Shpak, et al. (2004), encontraram que os tempos de recuperação do nervo auditivo variaram entre 1500 μ s a 4000 μ s. Resultados

semelhantes foram encontrados por Nelson et al. (2001). Os tempos de recuperação mais rápidos encontrados neste estudo podem estar relacionados às características da população de crianças implantadas precocemente. Nelas, o menor tempo de privação sensorial pode ter limitado os efeitos prejudiciais ao estado e funcionalidade das fibras auditivas, principalmente a preservação da mielinização destas estruturas.

Os resultados encontrados por Brown et al. (1998) mostraram que as respostas registradas nos eletrodos E1 e E20 apresentaram tempos de recuperação mais rápidos do que as respostas nos eletrodos E10 e E13. Segundo os autores, essa variabilidade pode ser indicativa de diferenças na capacidade de processamento temporal da população estimulada, devido à mielinização, a presença da população dendrítica e a integridade axonal da população neural auditiva residual.

Estudos têm discutido a aplicabilidade do tempo de recuperação do nervo auditivo em usuários de IC (Brown et al., 1998; Shepherd et al., 2004). Alguns estudos sugerem que quanto menor o tempo de recuperação, melhor será a performance do usuário dos testes de percepção de fala. O tempo de recuperação também tem sido utilizado, por alguns autores, para prever com qual frequência de estimulação empregada nas estratégias de codificação de fala, o usuário irá se beneficiar (Collett et al, 2004). Outros autores também têm descrito a utilização da duração do tempo de recuperação para prever os níveis T e C (Battmer et al. 2004; Shpak, et al. 2004).

A análise do tempo de recuperação sugere a habilidade dos neurônios auditivos em acompanhar os padrões temporais de estimulação. Subpopulações de neurônios podem limitar esta habilidade. O tempo de recuperação pode afetar a transmissão da fala ao longo das vias auditivas (Brown et al., 1996).

Segundo Miller et al. (2000), o paradigma da subtração não é o método mais eficiente para se avaliar o período de recuperação do nervo auditivo, devido à maneira como a resposta neural é obtida. Para o autor, para determinar o período de recuperação do nervo auditivo, o método de obtenção da resposta neural deveria conter a apresentação dos estímulos prova e mascarador em duas situações diferentes, variando apenas o MPI. No caso do paradigma, apenas a segunda situação apresenta ambos os estímulos. Por isso, este autor desenvolveu o método MRE (Masker response extraction) que difere do paradigma da subtração exatamente por conter, na primeira situação, tanto o estímulo prova como o mascarador.

No software da NRT 3.1, este método não está disponível. Pesquisas com o método MRE poderão ser úteis para o estudo do tempo de recuperação dos neurônios auditivos.

2. Análise entre os eletrodos

As características do ECAP são frequentemente utilizadas para prever o estado da população neural auditiva. Diferenças nas respostas neurais entre os eletrodos têm sido descritas na literatura como consequência do grau de sobrevivência das estruturas neurais nos diferentes locais de estimulação dos eletrodos do IC. Tais considerações baseiam-se nos achados histopatológicos em cobaias e em humanos portadores de DANS (Nadol, et al., 1989; Nadol 1997; Zimmermann et al., 2005). Nestes estudos, a maior densidade neuronal foi identificada na região apical. Tal distribuição foi justificada como sendo decorrente dos efeitos da degeneração causado primária ou secundariamente a perda das células ciliadas da cóclea. Entretanto, diferentes etiologias da DANS podem gerar diferentes padrões de distribuição neural.

Em usuários de IC, os estudos histopatológicos mostram de modo semelhante, uma maior densidade neural nas regiões medial e apical (Shepherd, et al., 1991; Burton et al., 1996; Nadol et al., 1994).

Amplitude de N1

Ao analisar as amplitudes do pico N1, entre os eletrodos para o primeiro e o segundo retorno, foi possível verificar que a amplitude nos eletrodos apicais foi maior do que nos eletrodos basais (gráfico 2).

Na literatura, estudos encontraram resultados semelhantes aos descritos neste estudo (Brown et al., 1990a e 1990b; Gordon, 2002). Estas diferenças entre os eletrodos foram associadas às diferenças quanto à densidade da população neural. Quanto maior a população neural, maior a amplitude da resposta. Tal associação é fundamentada a partir dos resultados dos estudos histopatológicos, os quais indicam a maior sobrevivência do número de células ganglionares nas regiões apicais (Nadol, et al., 1989; Nadol 1997; Zimmermann et al., 2005).

Neste estudo, entre o segundo e o terceiro retorno, houve um aumento da amplitude do pico N1, principalmente nos eletrodos basais, de modo a minimizar as diferenças de amplitude entre os diferentes eletrodos. Como a maioria dos estudos histopatológicos citados revelam a existência de maior densidade neuronal na região apical em usuários de Implante Coclear, o aumento da amplitude do pico N1 parece ser consequência de outros fatores não relacionados ao aumento da densidade, como por exemplo, devido ao aumento da sincronia entre os neurônios, como sugerido por Gordon et al. (2003).

p-NRT

O limiar do p-NRT foi estatisticamente menor para os eletrodos apicais em todos os retornos, como mostra o gráfico 7. O eletrodo E20 apresentou os menores limiares ao longo do primeiro ano de uso do IC quando comparado aos demais eletrodos. Estes resultados corroboram com os achados de Thai-van et al. (2001), Lai et al. (2004), Smoorenburg et al. (2002), e Dees et al. (2005).

A variação entre os eletrodos foi de 2 up a 9 up. As variações entre os eletrodos, segundo Hughes et al., (2000), não ultrapassaram 10 up. Resultados semelhantes também foram encontrados por Smoorenburg et al. (2002).

Para Brown et al. (2000), as variações entre dos limiares do ECAP entre os eletrodos podem ser atribuídas, dentre outros fatores, a contribuição de diferentes populações neurais respondendo ao estímulo elétrico. Hughes et al. (2001) e Gordon et al. (2002) justificaram os maiores limiares nos eletrodos basais devido a maior distância entre o feixe de eletrodos e os neurônios da porção basal.

Os resultados deste estudo demonstraram que a análise dos valores do p-NRT, entre os eletrodos, evidenciou as diferentes respostas neurais geradas por populações neurais distintas ao longo do feixe de eletrodos. Nas demais análises das características do ECAP (amplitude, latência, slope), as diferenças entre as populações neurais não foram evidentes.

3. Análise entre os dois modelos de IC

Comparando os dois modelos de IC, N24 R(ST) e N24 R(CS), foram encontrados os seguintes resultados:

- ❖ Amplitudes do pico N1 maiores para o modelo N24 R(CS) em todos os retornos e para todos os eletrodos. Houve diferença estatisticamente significativa nos eletrodos E10 e E20, ambos no segundo retorno. Nos demais eletrodos, houve uma tendência à significância também no segundo retorno, como mostra o gráfico 10.
- ❖ Latências do pico N1 menores para o modelo N24 R(CS) em todos os retornos. A diferença entre os modelos foi estatisticamente significativa apenas para o eletrodo E5, no primeiro retorno (gráfico 11).
- ❖ Valores de Slope maiores para o modelo N24 R(CS) em todos os retornos e para todos os eletrodos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (gráfico 12).
- ❖ Valores do p-NRT menores para o modelo N24 R(CS) em todos os retornos e para todos os eletrodos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (gráfico 13).

O modelo de IC N24 R(CS) foi desenvolvido com o objetivo de aproximar o feixe de eletrodos da população neural. Tais modelos têm a finalidade de: reduzir os níveis de corrente necessários para estimular as fibras do nervo auditivo, otimizar o tempo de vida útil das baterias, aumentar a área dinâmica para estimulação, evitar a interação entre diferentes populações de fibras, e tornar o estímulo elétrico cada vez

mais efetivo em eliciar uma resposta neural, proporcionando a criação de novas estratégias de codificação da fala, principalmente, empregando frequências de estimulação mais rápidas (Sauders et al., 2002).

Os eletrodos intracocleares, quando estimulados, geram determinados padrões de campos elétricos dentro da cóclea. Nas proximidades dos elementos neurais, esses campos surgem como gradientes de voltagem extracelular, os quais percorrem toda a extensão dos neurônios (Finley et al., 1989). Os campos de voltagem extracelular produzem um fluxo de corrente para dentro e para fora dos elementos neurais, dependendo das impedâncias locais de suas membranas, bem como da magnitude e da direção da corrente em relação ao eixo do neurônio. A efetividade da estimulação elétrica, em atingir os limiares das fibras, depende da exata orientação das fibras dentro do campo elétrico. Tal orientação pode ser favorecida no caso dos feixes de eletrodos perimodiolares (Seidman et al., 2005).

Os achados encontrados neste estudo mostram, por meio das respostas neurais, os efeitos que a proximidade do feixe de eletrodos causa na geração do potencial de ação composto. Principalmente, menores limiares e maiores amplitudes do pico N1 foram obtidos em todos os retornos, para todos os eletrodos. Ao longo do tempo de uso, as diferenças entre os modelos foram mantidas. Resultados semelhantes foram encontrados por Sauders et al. (2002); Clark (2003) e Seidman et al. (2005). Segundo Seidman et al., a diminuição nos níveis de estimulação necessários para evocar uma resposta neural contribuem para uma estimulação mais seletiva dos neurônios auditivos e, conseqüentemente, aprimorando a percepção auditiva.

A comparação do tempo de recuperação entre os dois modelos não foi realizada, pois, a amostragem do grupo N24 R (ST) foi insuficiente para que pudesse ser aplicado o teste estatístico.

6. CONCLUSÃO

A partir da análise das respostas neurais, cuja amostra foi composta por 13 sujeitos, foi possível concluir que, para a análise longitudinal:

- a estimulação elétrica liberada pelos eletrodos intracocleares não causou alterações significativas às características do ECAP, exceto pelo aumento da amplitude do pico N1, principalmente entre o segundo e o terceiro retorno, para os eletrodos basais;
- o slope, a latência do pico N1, a morfologia e o período de recuperação não apresentaram diferenças ao longo do primeiro ano de uso do Implante Coclear;
- no segundo retorno, foram registrados as menores amplitudes e os maiores limiares em todos os eletrodos.

As análises do ECAP entre os eletrodos, e entre os modelos de IC revelaram que:

- os eletrodos apicais apresentaram maiores amplitudes e menores limiares quando comparados aos eletrodos basais;
- maiores amplitudes e menores latências do pico N1 foram obtidos para o modelo de IC N24 R(CS), bem com maiores valores do slope e menores p-NRT.

As modificações do ECAP ao longo do primeiro ano de uso do Implante Coclear sugerem a necessidade e a importância da periodicidade dos retornos, especialmente em crianças, cuja programação do processador de fala depende da resposta neural registrada pela Telemetria de Resposta Neural.

7. ANEXOS

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 19.03.04 tomou conhecimento da execução do Protocolo de Pesquisa nº 146/04 - intitulado "Telemetria de respostas neurais em usuários de implante coclear multicanal: Caracterização do potencial de ação composto eletricamente evocado do nervo auditivo", apresentado pela ÁREA DE FISIOPATOLOGIA EXPERIMENTAL.

No que tange a sua parte empírica, será desenvolvido no Centro de Pesquisas Audiológicas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, com anuência de um dos responsáveis pelo Serviço.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. OROZIMBO ALVES COSTA FILHO

Pesquisador(a) Executante: DRA. LIÈGE FRANZINI TANAMATI

CAPPesq, 19 de Março de 2004.

Encaminhe-se à CPG-FMUSP
para as devidas providências.
S.P., 30/03/04

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Prof.ª Dra. Mana Mitzu Brentani
Coordenadora do Curso de
Pos-Graduação do programa
de Fisiopatologia Experimental

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

RECEBIDO SPG

ASS:

Ofício nº 039/2004-UEP-CEP

Bauru, 30 de março de 2004.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “Telemetria de respostas neurais em usuários de implante coclear multicanal: caracterização do potencial de ação composto eletricamente evocado do nervo auditivo”, de autoria de LIÈGE FRANZINI TANAMATI, desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 24 de março de 2004 o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sª a gentileza de comunicar o parecer à pesquisadora.

A pesquisadora fica responsável pela entrega na Unidade de Ensino e Pesquisa dos relatórios semestrais.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente

PROF. DR. ROBERTO LOUREIRO MARINGONI

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dr. Orozimbo Alves Costa Filho

CPA – HRAC/USP

rua Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
caixa postal 1501 cep 17.012-900
tel. 55 14 3235 8421 fax: 55 14 3234 7818
e-mail: anag@usp.br

São Paulo, 06 de Novembro de 2006.

À

Sra. Liège Franzini Tanamati

NESTA

Ref.: PROJETO DE PESQUISA “**Telemetria de Respostas Neurais: Avaliação do Potencial de Ação Composto do Nervo Auditivo em Crianças**”.

Prezada Senhora,

Em atenção a sua solicitação para o desenvolvimento do projeto em referência, junto aos membros desta Instituição, o Comitê de Ética em Pesquisa, através de seu Coordenador **autoriza** a realização da pesquisa nos termos e métodos previstos, desde que observadas as seguintes determinações:

- a) a liberdade do sujeito de recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao pesquisado;
- b) a garantia do sigilo que assegure a privacidade do sujeito quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;
- c) não compensar financeiramente os participantes da pesquisa, como também não onerá-los a qualquer título;
- d) manter o Comitê informado sobre o trabalho realizado, encaminhando-lhe relatório de acompanhamento e, ao final, o resultado da pesquisa inserido no contexto do projeto.

Atenciosamente,

Dr. Roberto Alexandre Franken

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Samaritano

8. REFERÊNCIAS

Abbas, P. J.; Brown, C. J.; Shallop, J.K.; Firszt, J. B.; Hughes, M. L.; Hong, S. H.; Staller, S. J. Summary of results using the Nucleus CI24M Implant to Record the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear*, v. 20, n. 1, p. 45-59, Feb., 1999.

Abbas, P. J. Eletrophysiology. In: Cochlear Implants – Audiological Foundations. Tyler, R.S. Singular Publishing Group, Inc. 3ª ed. April, 1998. London. p.317-356 (total 399).

Azevedo, M. F.de. Triagem auditiva neonatal. In: Tratado de Fonoaudiologia. Ferreira, L.P.; Befi-Lopes, D.M.; Limongi, S.C.O.; Cap. 47, 604-616, Ed. Roca, 2004. São Paulo. 1076p.

Battmer, R. D.; Diller, N.; Lai, W.K.; Weber, B.P.; Brown, C.; Gantz, B.J.; Roland, J. T.; Cohen, N.J.; Shapiro, W.; Pesch, J.; Killian, M.J.; Lenarz, T. Evaluation of the Neural Response Telemetry (NRT) capabilities of the Nucleus Research Platform 8: initial results from the NRT trial. *Int J Audiol*, v. 43, S10-S15, Dec., 2004.

Bevilacqua, M.C.; Costa, O.A.; Morett, A.L.M. Implante coclear em crianças. In: Campos C.A.H., Costa H.O.O, et al. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2003, p.268-277.

Blamey, P et al. Are spiral ganglion cell numbers important for speech perception with a cochlear implant? *Am J Otol*, v. 18, n.6 suppl, S11-S12, Nov., 1997.

Brademann, G.; Müller-Deile, J.; Maab,J.; Frese, K.; Vogel,A.; Kortmann, T.; Maune, S. Is the bilateral cochlear implantation necessary for avoidance of auditory deprivation in deaf children? *Int Cong Series*, v. 1254, p.301-306, 2003.

Briaire, J.J.; Frijns, J.H.M. Unraveling the electrically evoked compound action potential. *Hear Res*, v. 205, n. 1-2, p. 143-156, Jul., 2005.

Brickley, G.J.; Conway, M.J.; Craddock, L.C. Initial results of neural response telemetry recording of electrical compound action potentials from the United Kingdom. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, v.185, p.9-12, Dec., 2000.

Brown, C. J; Abbas, P. J. Electrically evoked whole-nerve action potentials: Parametric data from the cat. *J Acoust Soc Am*, v. 88, n. 5, 2205-2210, Nov., 1990b.

Brown, C.J.; Abbas, P.J.; Fryauf-Bertschy, H.; Kelsay, D.; Gantz, B.J. Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem response in nucleus cochlear implant users: implications for the fitting process. *Ear Hear*, v.15, p.168-176, 1994.

Brown, C. J.; Abbas, P. J.; Gantz B. Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users. *J Acoust Soc Am*, v. 88, n. 3, 1385-91, Sep. 1990a.

Brown, C. J.; Abbas, P. J.; Gantz B. Preliminary experience with Neural Response Telemetry in the Nucleus CI24M Cochlear Implant. *Am J Otol*, v. 19, n.3, 1998.

Brown, C.J. Clinical uses of electrically evoked auditory nerve and brainstem responses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 11, p. 383-387, Oct., 2003.

Brown, C.J.; Hughes, M.L.; Luk, B.; Abbas, P.J.; Wolaver, A.; Gervais, J. The Relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the Nucleus 24 Speech Processor: data from adults. *Ear Hear*, v.21, n.2, p. 151-163, apr., 2000.

Brown, C. J. Using electrically evoked auditory potentials in the clinical management of cochlear implant candidates and recipients. *Sem. Hear*, v. 3, n. 4, p. 389-401, Nov. 1996.

Burton, M. J.; Shepherd, R.K.; Clark, G. M. Cochlear Histopathologic Characteristics following long-term implantation. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 122, n.10, p.1097-1104. Oct., 1996.

Carter, P.M.; Fisher, A. R.; Nygard, T. M.; Swanson, B. A.; Shepherd, R. K.; Tykocinski, M.; Brown, M. Monitoring the electrically evoked compound action potential by means of a new telemetry system. *Ann. Otol Rhinol Laryngol Suppl*, v. 166, p.48-51, 1995.

Charasse, B.; Chanal, J.M.; Berger-Vachon, C.; Collet, L. Influence of stimulus frequency on NRT recordings. *Int J Audiol*, v.43, n.4, p.236-244, 2004.

Charlet de Sauvage, R.; Cazals, Y.; Erre, J.P. ; Aran, J.M. Acoustically derived auditory nerve action potential evoked by electrical stimulation. An estimation of the waveform of a single unit contribution. *J Acoust Soc Am*, v. 73, p.616-627, 1983.

Charlet de Sauvage, R.; Lima da Costa, D.; Erre, J.P. Electrical and physiological changes during short term and chronic electrical stimulation of the normal cochlea. *Hear Res*, v. 110, n.1-2, p.119-134, Aug., 1997.

Clark, G.M. Cochlear implants in children: safety as well as speech and language. *Int Congress Series*, v. 1254, p. 7-25, 2003.

Clark, G.M.; Shute, S.A.; Shepherd, R.K.; Carter, T.D. Cochlear implantation: osteoneogenesis, electrode-tissue impedance, and residual hearing. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, v. 166, p.40-42, Sep., 1995.

Clark, G. M. Electrical stimulation of the auditory nerve: the coding of frequency, the perception of pitch and the development of cochlear implant speech processing strategies for profoundly deaf people. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v.23, n.9, p.766-776, Sep., 1996.

- Cochlear Corporation. Clinician's Guide. Nucleus NRT version 3.1. April, 2004.
- Cochlear Corporation. Nucleus NRT 3.0. Englewood, *Cochlear Co.* 2002. 1 cd-rom.
- Cochlear Corporation. Nucleus 24 Technical Bulletin. Issue 8, p.1, December 1999.
- Cochlear Corporation. Professional's Multimedia Resource Disc. Cochlear Limited. 2005. Cd-room.
- Cochlear Corporation. Technical reference manual: Nucleus 24 cochlear implant system. *Cochlear Corporation*, R126 V. 2.0, Jan. 2002.
- Collet, L.; Charasse, B.; Thai-Van, H. Correlations between auditory nerve recovery functions and the offset between behavioral hearing threshold and the Neural Response Telemetry thresholds. *Cochlear Collaborative Research Report*, 2004, p. 32-33, University of Melbourne.
- Colletti V; Carner M; Miorelli V; Guida M; Colletti L; Fiorino FG. Cochlear implantation at under 12 months: report on 10 patients. *Laryngoscope*;115(3):445-9, Mar., 2005.
- Dees, D. C. et al. Normative findings of electrically evoked compound action potencial measurements using the neural response telemetry of the Nucleus CI 24M Cochlear Implant system. *Audiol Neurotol*, v.10, p.105-116, Jan., 2005.
- Dodson, H. C.; Mohuiddin, A. Response of spiral ganglion neurones to cochlear hair cell destruction in the guinea pig. *J Neurocytol*, v. 29, n.7, Jul, p.25-37, 2000.
- Durrant, J. D.; Ferraro, J. A. Potenciais Auditivos Evocados de Curta Latência: Eletrococleografia e Audiometria de Tronco Encefálico. In: Perspectivas atuais em Avaliação Audiológica. Musiek, F. E.; Rintelmann, W. F. *Manole*, São Paulo, 2000. p. 193-238. (p. 522).

Eggermont, J.J.; Ponton, C.W.; Don, M.; Waring, M.D.; Kwong, B. Maturational delays in cortical evoked potentials in cochlear implant users, *Acta Oto-Laryngol*, v. 117, p. 161– 163, 1997.

Fayad, J.; Linthicum, F. H. Jr.; Otto, S. R.; Galey, F. R.; House, W. F. Cochlear implants: histopathologic findings related to performance in 16 human temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v.100, n. 10, p. 807-811, Oct., 1991.

Ferrari, D.V. A Telemetria de Respostas Neurais para registrar o potencial de ação composto eletricamente evocado do nervo auditivo em crianças usuárias de Implante Coclear Multicanal. 2003.199 p. Tese [Doutorado em Psicologia] – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Ferrari, D.V.; Costa, O.A.; Bevilacqua, M.C.; Sameshima, K. A Telemetria de Respostas Neurais no Sistema de Implante Coclear Multicanal Nucleus CI24M: Revisão de Literatura. *Rev Soc Bras Otorr*, 2004.

Finley, C.C.; Wilson, B.S.; White, M.W. Models of neural responsiveness to electrical stimulation. In: Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear. Miller, J.M.; Spelman, F.A. *Springer-Verlag*. New York, 1989. p. 55-96. p. 422.

Gantz, B.J.; Brown, C.J.; Abbas, P.J. Intraoperative measures of electrically evoked auditory nerve compound action potential. *Am J Otol*, v. 15, n.3, p. 137-144, Mar., 1994.

Giraud, A. L.; Truy, E.; Frackowiak, R. Imaging plasticity in cochlear implant patients. *Audiol Neurotol*, v. 6, p. 381-393, 2001.

Glueckert, R.; Pfaller, K.; Kinnefors, A.; Rask-Andersen, H.; Schrott-Fischer, A. The human spiral ganglion: new insights into ultrastructure, survival rate and implications for cochlear implant. *Audiol Neurotol*, v. 10, p. 258-273, May, 2005.

Gordon, K.A.; Ebinger K.A.; Gilden J.E.; Shapiro, W. H. Neural Response Telemetry in 12 to 24 month old children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, v. 189, p. 42-48, 2002.

Gordon, K.A.; Papsin, B.C.; Harrison, R.V. Activity-dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. *Ear Hear*, v. 24, n.6, 485-499, Nov., 2003.

Gordon, K.A.; Papsin, B.C.; Harrison, R.V. An evoked potential study of the developmental time course of the auditory nerve and brainstem in children using cochlear implants. *Audiol Neurotol*, v. 11, p. 7-23, 2006.

Gordon, K.A.; Papsin, B.C.; Harrison, R.V. Programming cochlear implant stimulation levels in infants and children with a combination of objective measures. *Int J Audiol*, v. 43, S28-S32, Dec., 2004.

Haenggeli, A.; Zhang, S.; Visser, M.W.; Pelizzone, M.; Rouiller E.M. Electrically Evoked Compound Action Potential (ECAP) of the Cochlear Nerve in Response to Pulsatile Electrical Stimulation of the Cochlea in rat: effects of stimulation at high rates. *Audiology*, 1998,v.37,n.6, 353-371, nov-dec.

Hall, J.W.III. Handbook of auditory evoked responses. *Allyn and Bacon*, 1992, 871p. Massachusetts.

Hall, R.D. Estimation of surviving spiral ganglion cells in the deaf using the electrically evoked auditory brainstem response. *Hear Res*, 49(1-3), 155-168, 1990.

Handzel, O.; Damian, D.; Eddington, D.K.; Nadol, J.B.Jr. Effect of cochlear implantation on residual spiral ganglion cell count as determined by comparison with the contralateral nonimplanted inner ear in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 114, p. 381-385, 2005.

Hardie, N.A. The consequences of deafness and chronic intracochlear electrical stimulation on the central auditory pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 25, n. 5, p. 303-309, May, 1998.

Harrison RV; Gordon KA; Mount RJ. Is there a critical period for Cochlear Implantation in congenitally deaf children? Analyses of hearing and speech perception performance after implantation. *Dev Psychobiol*, v. 46, n. 3, Apr., p. 252-61, 2005.

Hinojosa, R.; Lindsay, J. R. Profound deafness. Associated sensory and neural degeneration. *Arch Otolaryngol*, v. 106, n. 4, p. 193-209, Apr., 1980.

Hinojosa, R.; Marion, M. Histopathology of profound sensorineural deafness. *Ann N Y Acad Sci*, New York, v. 405, p. 459-484, 1983.

Hughes, M.L.; Brown, C.J.; Abbas, P.J.; Wolaver, A.A.; Gervais, J.P. Comparison of EAP Threshold with MAP Levels in the Nucleus 24 Cochlear Implant: data from children. *Ear Hear*, v.21, n.2, p.164-174, Apr., 2000.

Hughes, M.L.; Werff, K.R.V.; Brown, C.J.; Abbas, P.J.; Kelsay, D.M.R.; Teagle, H.F.B.; Lowder, M.W. A longitudinal study of Electrode Impedance, the Electrically Evoked Compound Action Potential and Behavioral Measures in Nucleus 24 Cochlear Implant Users. *Ear Hear*, v.22, n.6, p.471-486, Dec., 2001.

Incesulu, A.; Nadol, J.B. Correlation of acoustic threshold measures and spiral ganglion cell survival in severe to profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation.

Javel. E. Acoustic and electrical encoding o temporal information. In: Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear. Miller, J.M.; Spelman, F.A. *Springer-Verlag*. New York, 1989. p. 247-295. p. 422.

Javel, E. Basic Response Properties of Auditory Nerve Fibers. In: *Neurobiology of Hearing: The cochlea*. Altschuler, R.A.; Hoffman, D.W.; Robin, R.P. (ed). *Raven Press*, New York, 1986.

Javel, E.; Shepherd, R. K. Electrical stimulation of the auditory nerve. III. Response initiation sites and temporal fine structure. *Hear Res*, v. 140, n. 1-2, p.45-76, Feb., 2000.

Johnsson, L. G.; House, W. F.; Linthicum, F. H. Otopathological findings in a Patient with bilateral cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, v. 91, n. 2Pt 3, p.74-89, Mar-Apr., 1982.

Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T.M. *Princípios da Neurociência*. 4a.ed. Barueri: Manole, 2003.

Kang, E.; Lee, D.S.; Kang, H.; Lee, J.S.; Oh, H.; Lee, M.C.; Kim, S. Neural changes associated with speech learning in deaf children following cochlear implantation. *NeuroImage*, v. 22, p. 1173-1181, 2004.

Kileny, P. R.; Zwolan, T. A. Pré-perioperative, transtympanic electrically evoked auditory brainstem response in children. *Int J Audiol*, v. 43, S16-S21, Dec., 2004.

Klinke, R. Hartmann, R. Basic Neurophysiology of Cochlear Implants. *Am J Otol*, v.18, n. 6 (Suppl), p.7-10, 1997.

Kral, A.; Hartmann, R.; Tillein, J.; Heid, S.; Klinke, R. Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cerebral Cortex*, v. 12, p. 797-807, Aug., 2002.

Kral, A.; Hartmann, R.; Mortazavi, D.; Klinke, R. Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear Res*, v. 121, p. 11-28, 1998.

Kraus, N. Speech sound perception, neurophysiology and plasticity. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*, v. 47, p.123-129, 1999.

Lai, W.K.; Akist, M.; Akdas, F.; Diller, N. Longitudinal behaviour of neural response telemetry (NRT) data and clinical implications. *Int J Audiol*, v.43, n.5, p.252-263, 2004.

Lai, W.K.; Diller, N.A. A Simple Two – Component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea. *Audiol Neurotol*, v. 5, n. 6, p. 333-345, Nov.-Dec., 2000.

Lai, W. NRT cookbook: guidelines for making NRT measurements. Switzerland, *Cochlear Corporation*, 1999. 30p.

Leak, P.A.; Snyder, R.L. Effects of Chronic Electrical Stimulation in an animal model of neonatal profound hearing loss. In *Advances in Cochlear Implants. International Interscience Seminars*. Edited by Hochmair-Desoyer, I.J.; Hochmair, E.S. *Manz Wien*, p. 50-53, 1994. 625p, 1993.

Lent, R. Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais da Neurociência. São Paulo: *Ateneu*; 2004.

Linthicum, F. H.; Anderson, W. Cochlear implantation of totally deaf ears. Histological evaluation of candidacy. *Acta Otolaryngol*, v. 111, n. 2, p. 327-331, 1991.

Loeb, G.E. An information highway to the auditory nerve. *Sem Hear*, v. 17, n.4, p. 309-317, Nov., 1996.

Loizou, P.C. Signal Processing Techniques for cochlear implants. *IEEE Eng Med Biol*, May/June, 1999.

Luntz, M.; Shpak, T. Correlation between subjective rate preference and objective Neural Response Telemetry measures. *Cochlear Collaborative Research Report*, 2004, p. 30-31, University of Melbourne.

Manrique, M.; Cervera-Paz, F.J.; Huarte, A.; Perez, N.; Molina, M.; Garcia-Tapia, R. Cerebral auditory plasticity and cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, v.49 Suppl., 1, p. S193-S197, 1999.

Mason, S. Eletrophysiologic and objective monitoring of the cochlear implant during surgery: implementation, audit and outcomes. *Int J Audiol*, v.43, S33-S38, Dec., 2004.

Miller, C.A. Response properties of the refractory auditory nerve fiber. *Jaro*, v. 02, 216-232, 2001.

Miller, C.A.; Abbas, P.J.; Brown, C.J. An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. *Ear Hear*, v. 21, p. 280-290, 2000.

Miller, C.A.; Abbas, P.J.; Brown, C.J. Electrically evoked auditory brainstem response to stimulation of different sites in the cochlea. *Hear Res*, v. 66, n.2, p. 130-142, Apr., 1993.

Miller, C.A.; Abbas, P.J.; Nourski, K.V.; Robinson B.K. Electrode configuration influences action potential site and ensemble stochastic response properties. *Hear Res*, v. 175, n. 1-2, p. 200-214, jan., 2003.

Miller, C.A.; Abbas, P.J.; Robinson B.K. Characterization of wave I of the electrically evoked auditory brainstem response in the guinea pig. *Hear Res*, v. 69, n.1-2, Sep., p.35-44, 1993.

Miller, C.A. Theories of speech perception as guides to neural mechanisms. In: Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear. Miller, J.M.; Spelman, F.A. Springer-Verlag. New York, 1989. p. 297-309. p. 422.

Mitchell, A.; Miller, J.M.; Finger, P.A.; Heller, J.M.; Raphael, Y. Altschuler, R.A. Effects of chronic high-rate stimulation on the cochlea and eighth nerve in the deafened guinea pig. *Hear Res*, v. 105, n.1-2, p. 30-43, Mar., 1997.

Moret, A.L.M. Implante coclear: audição e linguagem em crianças deficientes auditivas neurossensoriais profundas pré-linguais [Tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2002.

Nadol, J. B. Jr.; Young, Y. S.; Glynn, R. J. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 98, n. 6, p. 411-416, Jun., 1989.

Nadol, J. B.; Ketten, D. R.; Burgess, B. J. Otopathology in a case of multichannel cochlear implantation. *Laryngoscope*, v. 104, n. 3Pt 1, p. 299-303, Mar., 1994.

Nadol, J. B.; Shiao, J.Y.; Burgess, B.J.; Ketten, D.R.; Eddington, D.K.; Gantz, B.J.; Kos, I.; Montandon, P.; Coker, N.J.; Thomas Roland Jr., J.; Shallop, J. K. Histopathology of Cochlear Implants in Humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 110, n. 9, p. 883-891, Sep., 2001.

Nadol, J. B. Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: Implications for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 117, n. 3 Pt 1, p. 220-228, Sep., 1997.

Nadol, J. B.; Xu, W. Z. Diameter of the cochlear nerve in deaf humans: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 101, n. 12, p. 988-993, Dec., 1992.

Nelson, C.A. Creativity, Imagination and Digital Technology. *Cur Direct Psychol science*, v. 8, n.2, p.42- 45 April, 1999.

Parkins, C.W. Compensating for hair cell loss with cochlear implants. In: *Neurotransmission and Hearing Loss*. p. 107-135, 1995.

Nelson, D. A.; Donaldson, G. S. Psychophysical recovery from single-pulse forward masking in electric hearing. *J Acoust Soc Am*, v. 106, n. 6, p. 2921-2933, Jun, 2001.

Parkins, C.W. Compensating for hair cell loss with cochlear implants. In: *Neurotransmission and Hearing Loss*. p. 107-135, 1995.

Patrick, J.F.; Seligman, P.M.; Clark, G.M. Engineering. In: *Cochlear implantation for infants and children advances*. Clark, G.M., Cowan, R.S.C.; Dowell, R.C. *Singular Publishing Group, inc.* London, 1997, p.263.

Ponton, C.W.; Don, M.; Eggermont, J.J.; Waring, M.D.; Kwong, B.; Masuda, A. Auditory system plasticity in children after long periods of complete deafness. *Neuroreport*, v. 8, n.1, p. 61-65, Dec., 1996.

Rance, G.; Dowell, R.C. Speech Processor Programming. In: *Cochlear implantation for infants and children advances*. Clark, G.M., Cowan, R.S.C.; Dowell, R.C. *Singular Publishing Group, inc.* London, 1997, p.263.

Rattay, F.; Lutter, P.; Felix, H. A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear Res*, v. 153, n. 1-2, p. 43-63, Mar., 2001.

Rauschecker, J.P.; Shannon, R.V. Sending sound to the brain. *Science*, v. 295, n.8, p. 1025-1029, Feb., 2002.

Roehm, P.C; Hansen, M.R. Strategies to preserve or regenerate spiral ganglion neurons. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 13, n. 5, p. 294-300, Oct., 2005.

Sauders, E.; Cohen, L.; Aschendorff, A.; Shapiro, W.; Knight, M.; Stecker, M.; Richter, B.; Waltzman, S.; Tykocinski, M.; Roland, T.; Laszig, R.; Cowan, R. Threshold, comfortable level and impedance changes as a function of electrode-modiolar distance. *Ear Hear*, v. 23, n.1S, p.28S-40S, Feb., 2002.

Schindler, R.A. The cochlear histopatology of chronic intra-cochlear implantation. *J Laryngol Otol*, v.90, n.5, p.445-457, may, 1976.

Seidman, M.D.; Vivek, P.; Dickinson, W. Neural response telemetry results with the nucleus 24 contour in a perimodiolar position. *Otol Neurotol*, v. 26, p. 620-623, 2005.

Shallop, J.K.; Facer, G.W.; Fabry, L.B.; Driscoll, C.L. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope*, v. 111, no. 4 Pt 1, p. 555-562, Apr., 2001.

Shallop, J. K.; Jin, S.H.; Driscoll, C.L.W.; Tibesar, R.J. Characteristics of electrically evoked potentials in patients with auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. *Int J Audiol*, v. 43, S22-S27, Dec., 2004.

Shannon, R. V. Psychophysics. In: Cochlear Implants – Audiological Foundations. Tyler, R.S. *Singular Publishing Group, Inc.* 3^a ed. April, 1998. London. p.359-389 (total 399).

Shannon, R. V. A model of temporal integration and forward masking for electrical stimulation of the auditory nerve. In: Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear. Miller, J.M.; Spelman, F.A. *Springer-Verlag*. New York, 1989. p. 188-205. p. 422.

Sharma, A.; Dorman, M. Effects of early cochlear implantation. *Am Hear Res Foundation*, v. 28, n.3, Winter, 2000.

Sharma, A.; Tobey, E.; Dorman, M.; Bharadwaj, S.; Martin, K.; Gilley, P.; Kunkel, F. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 130, p. 511-516, May, 2004.

Shepherd, R.K.; Hardie, N.A. Deafness-Induced changes in the auditory pathway: implications for cochlear implants. *Audiol Neurotol*, v. 6, p. 305-318, Nov-Dec., 2001.

Shepherd, R.K.; Hatsushika, S.; Clark, G.M. Electrical stimulation of the auditory nerve. The effect of the electrode position on neural excitation. *Hear Res*, v. 66, p.108-120, 1993.

Shepherd, R.K.; Illing, R.B. Cochlear Implants and Brain Plasticity. *Audiol Neurotol*, v. 6, p.303-304, 2001.

Shepherd, R.K.; Javel, E. Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Correlation of physiological response with cochlear status. *Hear Res*, v. 108, p.112-144, 1997.

Shepherd, R.K.; Matsushima, J., Martin, R.L., Clark, G.M. Cochlear pathology following Chronic electrical stimulation of the auditory nerve. II deafened kittens. *Hear Res*, v. 81, n. 1-2, p. 150-166, Dec., 1994.

Shepherd, R. K.; Matsushima, J.; Millard, R. E.; Clark, G.M. Cochlear Pathology following chronic electrical stimulation using non charge balanced stimuli. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, v. 111, n.5, p.848-860, 1991.

Shepherd, R.K.; Roberts, L.A.; Paolini, A.G. Long-term sensorineural hearing loss induces functional changes in the rat auditory nerve. *Eur J Neurosci*, v. 20, n.11, p. 3131-3140, Dec.; 2004.

Shpak, T.; Berlin, M.; Luntz, M. Objective measurements of auditory nerve recovery function in nucleus CI24 implantees in relation to subjective preference of stimulation rate. *Acta Otolaryngol*, v. 124, p. 679-683, 2004.

Simmons, F. B.; Lusted, H.S.; Meyers, T.; Shelton, C. Electrically induced auditory brainstem response as a clinical tool in estimating nerve survival. *Annals Otol Rhinol Laryngol Suppl.*, v. 112, p. 97-100, Jul-Aug, 1984.

Smith, L.; Simmons, F.B. Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 92, p.19-23, 1983.

Smootenburg, G.F.; Willeboer, C.; Van Dijk, J.E. Speech perception in nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds. *Audiol Neurotol*, v.7, n.6, p. 335-347, Nov/Dec., 2002.

Solomonow, M. Selective stimulation of peripheral axons. In: *Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear*. Miller, J.M.; Spelman, F.A. Springer-Verlag. New York, 1989. p. 17-33. p. 422.

Spelman, F.A. Determination of tissue impedances of the inner ear: models and measurements. In: *Cochlear Implants. Models of the electrically stimulated ear*. Miller, J.M.; Spelman, F.A. Springer-Verlag. New York, 1989. p. 35-53. p. 422.

Stypulkowski, P.H; van den Honert, C.; Kvistad, S.D. Electrophysiologic evaluation of the cochlear implant patient. *Otolaryngol Clin North Am*, v. 19, n.2, p.249-257, May, 1986.

Stypulkowski, P.H; van den Honert. Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hear Res*, v. 14, p. 205-223, 1984.

Terr, L.; Sfogliano, G. A.; Riley, S. L. Effects of stimulation by cochlear implant on the cochlear nerve. *Laryngoscope*, v. 99, n.11, p.1171-1174, Nov., 1989.

Thai Van, H., Chanal, J.M., Coudert, C., Veuillet, E., Truy, E., Collet, L. Relationship between NRT measurement and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report. *Int J Ped Otorhinolaryngol*, v. 58, p. 153-162, 2001.

Tomblin, J.B.; Baker, B.A.; Spencer, L.; Zhang X.; Gantz, B.J.. The effect of age at cochlear implant initial stimulation on expressive language growth in infants and toddlers. *J Speech Lang Hear Res*, v. 48, n.4, p.853-867, Aug., 2005.

Vieira, S. Bio Estatística Tópicos Avançados. 2ª. ed. *Editora Campus*, Rio de Janeiro, 2004, 212 págs.

Vollmer, M.; Beitel, R.E.; Schreiner, C.E.; Raggio, M.W.; Snyder, R.L.; Leake, P.A. (2004). Protective and plastic effects of patterned electrical stimulation on the deafened auditory system. *Second Quarterly progress report* N01-DC-3-1006.

Wallenberg, E. von. Current status and the future development in cochlear implants In Post I; Trpmdhyem, K. (ed). Cochlear implants with emphasis on pedagogical follow up for children and adults. 17 th Danavox Symposium, 9th to 12th Sept., p. 275-288, 1997.Denmark.

Ylikoski, J.; Savolainen, S. The Cochlear Nerve in various forms of deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, v. 98, n. 5-6, p. 418-427, Nov/Dec., 1984.

Zimmermann, C. E.; Burgess, B. J.; Nadol, J. B. Jr. Patterns of degeneration in the human cochlear nerve. *Hear Res*, v. 90, n. 1-2, p.192-201, Oct., 1995.