

ADRIANA RIBEIRO TAVARES ANASTASIO

A eletrococleografia na neuropatia/dessincronia auditiva

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

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Orozimbo Alves Costa Filho

SÃO PAULO

2006

ADRIANA RIBEIRO TAVARES ANASTASIO

A eletrococleografia na neuropatia/dessincronia auditiva

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

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Orosimbo Alves Costa Filho

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

Anastasio, Adriana Ribeiro Tavares

A eletrococleografia na neuropatia/dessincronia auditiva / Adriana Ribeiro
Tavares Anastasio. – São Paulo, 2006.

Tese (doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Orozimbo Alves Costa Filho.

Descritores: 1.Perda auditiva 2. Audiometria de resposta evocada 3.Potenciais
Microfônicos da cóclea 4. criança

USP/FM/SBD-235/06

“Ouve, Senhor, a minha voz; eu clamo; compadece-te de mim e responde-me. Ao meu coração me ocorre; Buscai a minha presença; buscarei, pois, Senhor, a tua presença”

(Sl 27:7-8)

*A **Deus**, por ouvir meus lamentos nas horas mais difíceis, por me trazer a paz de espírito necessária para que pudesse seguir em frente, por me manter saudável e me permitir produzir quando achava impossível raciocinar. Obrigada por me ensinar que somente com amor conseguimos superar nossas dificuldades.*

As minhas filhas,

CLARA

e

BEATRIZ,



*“Perdão pela ausência,
pelas histórias não contadas,
pelos filmes não assistidos, pelo
choro não acalentado....
Obrigada, pelos momentos de
descontração, pelo conforto dos
sorrisos e pela doçura dos beijos.
Por vocês e para vocês concluo
mais esta etapa de nossas vidas”*

*Ao meu amigo e companheiro, **MARCELLO**,*

*“Amo como ama o amor. Não conheço nenhuma outra razão para amar
senão amar. Que queres que te diga, além de que te amo, se o que
quero dizer-te é que te amo?”*

(Fernando Pessoa)

Dedico este trabalho.

À Profa. Dra. **Kátia de Freitas Alvarenga**,

Diz-me, e eu esquecerei; ensina-me e eu lembrar-me-ei; envolve-me, e eu aprenderei.

(Autor desconhecido)

Meu agradecimento especial. Obrigada por ter me confiado a “menina dos seus olhos”

Só é útil o conhecimento que nos torna melhores.

(Sócrates)

*Ao Prof. Dr. **Orozimbo Alves Costa Filho**, minha imensa admiração,
por seu profissionalismo, ética e respeito para com seus alunos e
pacientes.*

Agradeço,

À Profa. Dra. **Maria Cecília Bevilacqua**, por ter aberto as portas do CPA e me feito sentir em casa, mesmo quando eu já estava distante.

À Profa. Dra. **Deborah Viviane Ferrari**, por sua amizade e pelo carinho com que dispôs de seu tempo para me auxiliar na correção deste trabalho.

Às fonoaudiólogas e minhas saudosas amigas do CPA, **Adriane, Bete, Cíntia, Karina, Leandra, Liége, Luciane, Márcia, Marli, Mary, Patrícia, Regina**, e tantas outras, pelos breves momentos de descontração em meio as minhas tão “tumultuadas” idas e vindas.

Ao fonoaudiólogo e amigo, **Marcos**, por partilhar das minhas angústias e frustrações durante a execução deste projeto, sempre com uma palavra de incentivo.

À fonoaudióloga e amiga, **Marisinha**, por me auxiliar na coleta dos dados e no agendamento dos pacientes.

À fonoaudióloga e amiga, **Raquel**, pelos momentos de descontração, entre um exame e outro.

A todas as mestrandas e especializadas em Fonoaudiologia da USP-Bauru, pela gentileza em cederem seus horários na clínica para que eu pudesse terminar este trabalho.

Às funcionárias do CPA, **Carminha, Edi e Gina**, pelo bom humor e paciência com que me auxiliaram com os prontuários e agendamento dos pacientes.

A todos os funcionários do Curso de Fonoaudiologia da USP-Bauru, **André, Denis, Eliton, Evandro, Lizandra, Luzia, Renata, Rodrigo, Tiago e Wladimir** pela atenção e respeito com que me receberam durante todos estes longos meses de coleta de dados.

Às fonoaudiólogas e amigas, Profa. Dra. **Cláudia Maria de Felício**, Profa. Dra. **Luciana V. Voi Trawitzki** e Profa. Dra. **Marisa Tomoe H. Fukuda**, pelos longos momentos de desabafo, pela correção dos textos, pelo auxílio na estatística, pelas palavras de incentivo e tudo mais.... Muito obrigada por me fazerem sentir parte do “time”.

Ao Prof. Dr. **José Antonio Aparecido de Oliveira** pela compreensão nos meus momentos de ausência e pelo constante incentivo a minha profissão.

À Profa. Dra. **Maria de Lourdes V. Rodrigues**, pelo carinho com que me recebeu no Departamento, por seu empenho e dedicação, para que pudéssemos trabalhar em harmonia.

À Profa. Dra. **Maria Cristina Lancia Cury Feres**, pela sugestões e esclarecimentos num momento decisivo desta tese.

Às fonoaudiólogas **Alessandra, Ana Paula, Carla e Juliana**, por me auxiliarem com os alunos da graduação do Curso de Fonoaudiologia da FMRP-USP, nas fases mais turbulentas deste trabalho.

Aos funcionários, do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, **Amélia, Cecília, Edson, Rita e Rogério**, pela atenção e delicadeza com que me receberam em Ribeirão Preto.

Aos funcionários do Curso de Fonoaudiologia da FMRP-USP, **Agnes e Denny**, pela presteza e capricho na edição das figuras e formatação deste trabalho.

A todos os meus alunos, pela fonte constante de ensino e de ensinamentos, por permitirem que eu entre em suas vidas e auxilie nas suas escolhas.

A minha mãe, **Néa**, pelo seu exemplo de coragem e dignidade, pela força transmitida, pelas orações, e por cuidar “melhor” das minhas filhas, nos momentos em que mais precisei.

A minha irmã, **Ana**, pelas palavras de apoio e incentivo, pelo carinho com minhas filhas, por estar sempre disposta a colaborar com meu crescimento pessoal e profissional.

A minha sogra, **Antonia**, pelas suas palavras de encorajamento e por suas orações para que eu estivesse sempre saudável para enfrentar, segunda ela, minha dura jornada.

A minha cunhada **Juliana**, por me hospedar em sua casa com tanta receptividade e carinho, nos dias em que precisei permanecer em Bauru.

Aos pais, avós e tios das crianças que participaram deste estudo, por não medirem esforços para que seus entes pudessem ser avaliados.

Aos meus “pequenos” pacientes, muito obrigada, pela colaboração. Que de alguma forma este trabalho possa ajudá-los a viver melhor.

À FAEPA do HCFMRP, pelo auxílio financeiro durante parte deste projeto.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para que este trabalho fosse concluído.

Esta tese está de acordo com:

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 Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
2	OBJETIVOS	06
3	REVISÃO DA LITERATURA	08
3.1	Neuropatia auditiva: terminologia e características audiológicas	09
3.2	Receptores cocleares e receptor neural: noções sobre os potenciais elétricos.....	14
3.3	Diagnóstico clínico da neuropatia/dessincronia auditiva (NA/DA).....	22
3.4	Características do MC, do PS e do PA na NA/DA	28
4	MÉTODOS	35
4.1	Considerações éticas	36
4.2	Casuística.....	36
4.2.1	Critérios de inclusão.....	36
4.3	Material e procedimentos	38

4.3.1	Eletrcocleografia extratimpânica (Ecog-ET).....	39
4.4	Análise dos registros	42
4.4.1	Microfonismo coclear (MC).....	42
4.4.2	Potencial de ação (PA) e potencial de somação (PS).....	45
4.5	Análise estatística.....	45
5	RESULTADOS	46
5.1	Registro do MC.....	47
5.2	Duração do MC.....	47
5.3	Amplitude do MC	50
5.4	PA e PS.....	51
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	67
8	ANEXOS	69
9	REFERÊNCIAS	79

LISTA DE ABREVIATURAS

μV- microvolt

μV_{pp}- microvolt pico-a-pico

CCE- células ciliadas externas

CCI- células ciliadas internas

CPA- Centro de Pesquisas Audiológicas

dB- decibel

dBnHL- decibel normal hearing level

dBNPS- decibel nível de pressão sonora

Ecog- eletrococleografia

Ecog-ET- eletrococleografia extratimpânica

Ecog-TT- eletrococleografia transtimpânica

EOA- emissões otoacústicas

EOAEE-emissões otoacústicas evocadas eletricamente

EOA-PD- emissões otoacústicas produto de distorção

EOA-T- emissões otoacústicas por transiente

F₁ e F₂- frequências primárias 1 e 2

Hz- hertz

IC- implante coclear

MC- microfonismo coclear

ms-milissegundo

NA- neuropatia auditiva

NA/DA- neuropatia/dessincronia auditiva

PA- potencial de ação

PEATE- potencial evocado auditivo de tronco encefálico

PS- potencial de somação

UTIN- unidade de terapia intensiva neonatal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ocorrência do registro do MC e do artefato elétrico para o GC (n=14 orelhas) e o GE (n= 22 orelhas).	47
Tabela 2 - Análise descritiva das variáveis início, término e duração do MC (ms) para o GC (n= 10 orelhas).....	48
Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis início, término e duração do MC (ms) para o GE (n= 16 orelhas).....	49
Tabela 4 - Resultado do teste t na comparação dos valores médios do início do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas)	49
Tabela 5 - Resultado do teste t na comparação dos valores médios do término do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas)	50
Tabela 6 - Resultado do teste t na comparação dos valores médios da duração do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas)	50
Tabela 7 - Resultado do teste t na comparação dos valores médios da amplitude do MC (μV) entre os grupos GC (n=10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas)	51

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Ilustração do eletrodo *TIPtrode*.....40
- Figura 2** - Registro da Ecog-ET para o MC em um indivíduo do GC.
Em azul, os resultados da orelha esquerda e em vermelho,
os da direita. Nos dois primeiros registros, foram utilizadas
as polaridades de rarefação e condensação, respectivamente.
No registro intermediário, o MC foi parcialmente eliminado
pelo uso da polaridade alternada. No último registro, com o
bloqueio do tubo plástico, o potencial biológico desapareceu.....42
- Figura 3** - Ilustração dos registros da Ecog-ET obtidos quando da pesquisa
do MC para o GE. Na parte inferior da figura, ilustramos
o tipo de registro considerado artefato elétrico.43
- Figura 4** - Registro da Ecog-ET para o MC com delimitação de seu início
e término, nas polaridades de rarefação (R) e condensação (C)
obtidos da orelha esquerda de um indivíduo do GC.....44
- Figura 5** - Registro da Ecog-ET para a análise de pico-a-pico da amplitude
do MC realizada na orelha esquerda de um indivíduo do GC.45
- Figura 6** - Registro da presença do MC obtido na Ecog-ET do participante
número 1 do GE. Os registros da orelhas esquerda e direita
encontram-se em azul e vermelho, respectivamente48
- Figura 7** - Resultados obtidos na Ecog-ET da orelha esquerda do participante
número 1 do GE quando pesquisado o PA e o PS52

RESUMO

Anastasio ART. *A eletrococleografia na neuropatia/dessincronia auditiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 90p.

A neuropatia/dessincronia auditiva é caracterizada pelo funcionamento coclear normal, evidenciado pela presença das emissões otoacústicas e/ou do microfonismo coclear associado à ausência dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. Este estudo teve por objetivo avaliar a função coclear e neural em indivíduos com o diagnóstico de neuropatia/dessincronia auditiva através da eletrococleografia extratimpânica. Dezoito crianças foram estudadas, sendo divididas em dois grupos: grupo controle (n= 7) formado por crianças, com idade média de 7 anos, com sistema auditivo periférico normal e grupo estudo (n= 11) formado por crianças com idade média de 3 anos, com emissões otoacústicas presentes, reflexos acústicos e potencial evocado auditivo de tronco encefálico ausentes. A eletrococleografia extratimpânica foi aplicada em ambos os grupos, utilizando para registrar os potenciais elétricos um eletrodo de conduto auditivo externo, modelo *TIPtrode*. O estímulo utilizado para pesquisa do microfonismo coclear foi o *tone burst* de 2000Hz e, para a pesquisa dos potenciais de ação e de somação foi utilizado o *click*. Ambos os estímulos foram aplicados nas polaridades rarefação e condensação. Vinte e seis orelhas foram analisadas, sendo 10 orelhas do grupo controle e 16 orelhas do grupo estudo. Os resultados de ambos os grupos foram analisados em relação à amplitude, início, término e duração do microfonismo coclear e à ocorrência do potencial de ação e do potencial de somação. Após análise estatística dos resultados, observou-se que os dois grupos, quando comparados entre si, apresentaram resultados semelhantes em relação à amplitude do microfonismo coclear. O microfonismo coclear no grupo estudo teve início atrasado quando comparado ao grupo controle, mas sem diferença estatisticamente significativa. Houve diferenças estatísticas ($p < 0,001$) em relação aos parâmetros de término e duração do microfonismo coclear. O grupo estudo apresentou tempo de término e de duração maiores que o grupo controle. O potencial de ação e o de somação foram ausentes em 100% do grupo estudo (n= 16 orelhas). Observou-se que o funcionamento do microfonismo coclear e dos potenciais de ação e de somação das crianças com neuropatia/dessincronia auditiva estava alterado quando comparado ao grupo controle.

Descritores: 1. Perda auditiva 2. Audiometria de resposta evocada 3. Potenciais microfônicos da cóclea 4. Criança

SUMMARY

Anastasio ART. The *electrocochleography in the auditory neuropathy/auditory dys-synchrony* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 90p.

The auditory neuropathy/auditory dys-synchrony is characterized by the normal cochlear functioning due to the presence of the otoacoustic emissions and/or of the cochlear microphonic associated to the absence of the auditory brainstem response. This study had as an objective to evaluate the cochlear and neural functions in individuals with the diagnosis of auditory neuropathy/auditory dys-synchrony through the extratympanic electrocochleography. Eighteen children were studied, having been divided into two groups: the control group (n= 7) formed by children averaging 7 years of age with normal peripheral auditory system and the study group (n= 11) formed by children averaging 3 years with present otoacoustic emissions, absent of the acoustic reflexes and the auditory brainstem response. The extratympanic electrocochleography was applied in both groups, using in order to register electrical potentials, an electrode of external ear canal, *TIPtrode* model. The stimulus used for research of cochlear microphonic was the *tone burst* of 2000Hz and the *click* was used for the research of action potentials and of the summation. Both stimuli were applied in the rarefaction and condensation polarities. Twenty-six ears were analyzed, being 10 from the control group and 16 from the study group. The results of both groups were analyzed in relation to the amplitude, beginning, ending and duration of the cochlear microphonic and to the occurrence of the action potentials and of the potential of summation. After statistical analysis of the results, it was observed that both groups, when compared among each other presented similar results in relation to the amplitude of the cochlear microphonic. The cochlear microphonic in the study group had a late beginning when compared to the control group, but with no significant statistical difference. There were statistical differences ($p<0,001$) in relation to the ending and duration parameters of the cochlear microphonic. The study group presented time of ending and duration higher than the control group. The action potentials and the summation were absent in 100% of the study group (n= 16 ears). It was observed that the cochlear microphonic functioning and the action potentials and the summation of the children with auditory neuropathy/auditory dys-synchrony were altered when compared to the control group.

Descriptors: 1. Hearing loss 2. Audiometry evoked response 3. Cochlear microphonic potentials 4. Child

INTRODUÇÃO

1 Introdução

A deficiência auditiva é sem dúvida uma das desordens humanas cujo impacto tem efeito devastador no desenvolvimento da fala e linguagem, além das dificuldades referentes ao desenvolvimento psicossocial e emocional.

Na última década, a investigação audiológica aprofundou-se no diagnóstico de uma desordem auditiva conhecida por neuropatia auditiva (NA) e embora não sendo uma desordem inédita na prática clínica, o desafio para diagnosticá-la e diferenciá-la de outros transtornos auditivos permanece.

As características audiológicas manifestadas por esses pacientes são consistentes com função normal das células ciliadas externas (CCE) e função neural anormal do oitavo par craniano.

Como características audiológicas, esses pacientes apresentam limiares tonais elevados; percepção de fala anormal e incompatível, na maioria das vezes, com o grau de perda auditiva manifestada; ausência de reflexos acústicos; ausência de potenciais neurais na presença de funcionamento coclear normal, estes últimos evidenciados pela presença das emissões otoacústicas (EOA) e/ou do microfonismo coclear (MC) e ausência ou anormalidade dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico – PEATE.

Os primeiros casos de NA descritos na literatura apresentavam uma neuropatia periférica associada, o que sugeria que o nervo coclear também pudesse estar afetado. Embora não se soubesse qual a anormalidade presente no nervo coclear, hipóteses sobre o local da lesão foram levantadas. A sintomatologia clássica da NA sugeria que a desordem poderia acometer as células ciliadas internas (CCI), a

sinapse entre as CCI e as fibras do nervo coclear, as células ganglionares, as fibras do nervo coclear ou qualquer uma destas combinações descritas acima.

Em 2001, foi proposta a substituição do termo “neuropatia” por “dessincronia” auditiva, uma vez que nem sempre é possível confirmar uma alteração do nervo coclear. O termo “neuropatia”, se utilizado, indicaria semanticamente que há uma lesão no nervo coclear e não explicaria os benefícios que alguns desses indivíduos têm com a realização do Implante Coclear (IC).

Mesmo com esta recomendação, diferentes terminologias são empregadas na literatura especializada sendo a mais recente delas, o uso combinado do termo neuropatia/dessincronia auditiva (NA/DA).

Neste trabalho, utilizamos o termo NA/DA para definir os pacientes com ausência do PEATE, começando com a onda I, na presença de EOA.

Embora a preservação das EOA na ausência do PEATE seja uma combinação patognomônica da NA/DA, em alguns casos, pode haver a perda das EOA permanecendo apenas o registro do MC. Essa informação alertou os pesquisadores para a importância de incluir este achado no diagnóstico desta desordem auditiva.

Entretanto, a presença do MC como evidência da integridade das CCE e, portanto da integridade da função coclear vem sendo questionada por alguns, à medida que os indivíduos com perda auditiva coclear também podem apresentar presença de MC, embora com alterações na latência, amplitude e morfologia.

Há relatos na literatura de que o MC na NA/DA é mais proeminente e persiste por diversos milissegundos à estimulação pelo *click*, fato este não observado em indivíduos normais, além de ser anormalmente aumentado em amplitude

O papel do MC na audição tem sido objeto de especulação desde a sua descoberta. No início, pensou-se que o mecanismo envolvido em sua geração serviria para estimular as terminações nervosas do nervo coclear, entretanto, não se observou nele, o período de latência encontrado nos impulsos neurais. Atualmente, o MC é considerado o primeiro passo para o início do impulso neural.

Mesmo com as CCE em funcionamento, uma das hipóteses etiológicas para a NA/DA seriam as lesões nas CCI.

Como até o momento não há um procedimento que permita uma análise específica das CCI, estudar o potencial de somação (PS) poderia enriquecer o instrumental disponível no estudo da fisiopatologia da NA/DA, uma vez que há evidências de que as CCI são os principais geradores deste potencial elétrico.

Uma análise apurada do funcionamento das CCE e CCI, por meio do estudo do MC e do PS, poderia esclarecer sobre o funcionamento do receptor coclear nesta desordem e auxiliar no diagnóstico diferencial das perdas auditivas sensorineurais. A consequência desta análise poderia ser um melhor topodiagnóstico da NA/DA.

A Eletrococleografia (Ecog) é o melhor método objetivo para a avaliação da função coclear e da função do oitavo par craniano, entretanto, há pouca informação na literatura sobre a aplicação clínica deste procedimento no diagnóstico da NA/DA

Com a Ecog seria possível uma análise mais detalhada do MC, do PS e do potencial de ação (PA), potenciais elétricos gerados, respectivamente, pelas CCE, CCI e pela porção distal do oitavo par craniano.

O estudo destes potenciais elétricos permitiria uma melhor compreensão dos aspectos fisiológicos envolvidos na NA/DA.

Na prática clínica, este conhecimento poderia ser utilizado no diagnóstico diferencial das perdas auditivas sensorineurais, facilitando o diagnóstico precoce e a intervenção adequada na NA/DA.

OBJETIVOS

2- Objetivos

O objetivo deste trabalho foi avaliar o funcionamento coclear e neural em indivíduos com NA/DA a partir da análise do MC, do PS e do PA.

REVISÃO DA LITERATURA

3 Revisão da Literatura

3.1 Neuropatia auditiva: terminologia e características audiológicas .

O termo neuropatia auditiva (NA) é relativamente novo no campo da audiologia e foi utilizado pela primeira vez por Starr et al.(1996) para descrever os achados clínicos de 10 pacientes, sendo cinco crianças e cinco adultos, que apresentavam perda auditiva, emissões otoacústicas (EOA) e microfonismo coclear (MC) presentes, ausência de supressão contralateral das EOA, ausência ou severa alteração no potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE*) iniciando pela onda I, ausência de reflexos acústicos e queixa de dificuldade de compreensão de fala, particularmente, na presença de ruído.

Desde o clássico artigo de 1996, vários outros foram publicados (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Doyle, Sininger e Starr, 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al, 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Shallop et al., 2001; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Santarelli e Arslan, 2002; Dunkley et al., 2003; Jutras et al., 2003; Parra, Matas e Neves, 2003; Starr et al., 2003; Starr et al., 2004; Zdanski et al., 2004; Zeng et al., 2005; Loundon et al., 2005; Kumar e Jayaram, 2005; Ngo et al., 2006).

* O termo PEATE será utilizado na revisão da literatura em substituição a audiometria de tronco cerebral (ABR) independentemente de como citado pelos autores pesquisados.

O local da lesão na NA não está totalmente esclarecido. Há inúmeras patologias que poderiam resultar em um perfil semelhante ao descrito por Starr et al. (1996), incluindo-se alterações nas células ciliadas internas (CCI), na sinapse entre as CCI e as fibras do nervo coclear, nas células ganglionares, nas fibras do nervo coclear, ou qualquer uma destas combinações (Starr et al, 1996; Ohwatari et al., 2001; Starr et al., 2001; Rea e Gibson, 2003; Rapin e Gravel, 2003).

Embora o termo NA auditiva tenha sido amplamente aceito, alguns termos alternativos surgiram devido à falta de precisão no topodiagnóstico desta síndrome clínica.

Nos casos descritos por Starr et al. (1996), 80% dos pacientes apresentavam evidência de neuropatia periférica associada, sugerindo que o nervo coclear também poderia estar afetado. Desta forma, o termo NA pareceu ser apropriado para os autores que o criaram.

A terminologia NA foi utilizada em outros artigos. Em alguns destes também foram descritas evidências de patologias periféricas neurais associadas (Doyle, Sininger e Starr, 1998; Rance et al., 1999; Miyamoto et al., 2000;) enquanto que , para a maioria, o exame neurológico é descrito como sendo normal (Marco et al., 2000; Ohwatari et al., 2001; Shallop et al., 2001; Madden et al., 2002; Jutras et al., 2003; Parra, Matas e Neves, 2003; Loundon et al., 2005).

Como nem todos os pacientes com NA apresentam alterações neurológicas associadas e como o local específico da patologia ainda não foi descrito, alguns autores preferem utilizar os termos dessincronia auditiva (Berlin, Hood e Rose, 2001), neuropatia/dessincronia auditiva (Shallop, 2002; Scott, 2003; Berlin, Morlet e

Hood, 2003; Tange et al., 2004; Ngo et al., 2006) neuropatia primária (Shivashankar et al., 2003;) ou neuropatia/ sinaptopatia auditiva (Foerst et al., 2006).

Loundon et al. (2005) sugeriram que diante de mutações gênicas confirmadas, como, por exemplo, a alteração no *OTOF* (*gene otoferlin* responsável pela forma DFNB9 de surdez autossômica), o termo NA seria inapropriado, pois as lesões seriam restritas à cóclea. Nestes casos, os autores sugeriram o termo “perda auditiva endococlear”, sendo o termo NA reservado aos pacientes com perda auditiva e presença das EOA associadas a uma síndrome neurológica. Para os autores, o termo NA também seria apropriado para aquelas crianças com alterações perinatais, como hiperbilirrubinemia severa, anóxia neonatal ou hemorragia intracraniana.

Rapin e Gravel (2003) questionaram o uso indiscriminado do termo “neuropatia auditiva” para uma grande variedade de pacientes, na maioria deles crianças, cujos critérios foram compreensão de fala pior do que previsto pelo grau da perda auditiva obtida na avaliação comportamental e a presença de EOA e/ou MC junto com respostas ausentes ou atípicas no PEATE. Devido à falta de precisão na origem anatômica da lesão para a categoria rotulada de NA, este termo vem sendo utilizado para vários pacientes que têm em comum uma grande variedade de disfunções auditivas, de resultados de testes e de etiologias desconhecidas. Esta situação proporcionou uma acomodação destes indivíduos dentro de uma única categoria. Esta falta de critério, pela própria falta de especificidade de diagnóstico, poderia ter como consequência um tratamento inadequado às necessidades individuais.

Os autores supra-citados sugeriram que o termo NA fosse limitado aos pacientes com evidências documentadas de envolvimento seletivo das células do

gânglio espiral, de seus processos ou do nervo coclear como um todo. Portanto, o termo seria inapropriado para as patologias que afetassem as vias auditivas no tronco cerebral ou no cérebro, e para estas, foi sugerido utilizar o termo “perda auditiva neural”. Segundo as autoras, não há até o momento testes específicos que diferenciem entre as neuropatias auditivas periféricas desmielinizantes, as axonais ou as mistas. Também não existem testes que permitam identificar distúrbios causados por disfunção seletiva das CCI com preservação das células ganglionares tipo I ou ainda, que permita diagnosticar uma suposta disfunção entre as CCI e os neurônios do gânglio espiral sem que haja uma neuropatia periférica associada.

Diante destas dificuldades, para auxiliar na compreensão da fisiopatologia desta desordem, seria preciso mais que o PEATE, as EOA ou os limiares de recepção de fala. A investigação necessitaria também de testes comportamentais, eletrofisiológicos e psicoacústicos que avaliassem toda a via auditiva, além dos testes vestibulares. Porém, nenhum exame audiológico tem sensibilidade absoluta para detectar uma desordem auditiva tão específica e, infelizmente, poucos pacientes têm sido beneficiados com esta completa bateria de testes audiológicos.

Dentre a população descrita na literatura como tendo a NA, a maioria foi de crianças pequenas, algumas delas com idade inferior a 12 meses de idade (Deltenre et al., 1997a; Berlin et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Santarelli e Arslan, 2002; Jutras et al., 2003).

Algumas crianças apresentavam indicadores de risco para surdez, como a prematuridade, o baixo peso, o uso de medicamentos ototóxicos e a hiperbilirrubinemia (Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000;

Madden et al., 2002; Koley, 2002; Dunkley et al., 2003; Jutras et al., 2003), porém para outras, não houve qualquer indicador de risco associado (Lee et al., 2001).

Com relação aos procedimentos aplicados para o diagnóstico da NA, os mais descritos foram as EOA, o PEATE e a pesquisa do reflexo acústico (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Doyle, Sininger e Starr, 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Lee et al., 2001; Spinelli, Fávero-Breuel e Silva, 2001; Shallop et al., 2001; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Parra, Matas e Neves, 2003; Starr et al., 2003; Starr et al., 2004; Tange et al., 2004; Zdanski et al., 2004)

Dependendo da idade do indivíduo foram também utilizadas a audiometria comportamental; a logaudiometria e a pesquisa dos limiares por via óssea (Deltenre et al., 1997a; Doyle, Sininger e Starr, 1998) assim como os testes de processamento auditivo(Kumar e Jayaram, 2005) e a avaliação vestibular (Sheykhosslami et al., 2000).

Alguns pesquisadores aplicaram a eletrococleografia (Berlin et al., 1998; Sheykhosslami et al., 2000; Shallop et al., 2001; Santarelli e Arslan, 2002; Rea e Gibson, 2003) e outros examinaram as conseqüências perceptuais da NA (Zeng et al., 2005).

3.2 Receptores cocleares e receptor neural: noções sobre os potenciais elétricos.

A cóclea é um analisador hidromecânico de frequência, localizado no ouvido interno cujo principal papel é a decomposição espectral do sinal acústico em tempo real. Embora as bases do mecanismo de transdução mecanossensorial da cóclea não sejam totalmente conhecidas, os potenciais elétricos que acompanham a atividade do sistema nervoso auditivo vêm sendo estudados há muitos anos (Elberling e Salomon, 1973; Littler, 1965; Dallos, 1992; Ferraro e Krishnan, 1997).

Dentre toda a atividade elétrica do sistema auditivo, há potenciais que são específicos da cóclea, e dependentes da estimulação acústica; como o MC, atividade de corrente alternada, e o potencial de somação (PS), atividade de corrente direta. Outros potenciais são decorrentes da atividade elétrica das fibras do nervo coclear, como o potencial de ação-PA (Hall, 1992; Zemlin, 1998).

Brownell (1990) esclareceu que as CCI são os verdadeiros receptores sensoriais do sistema auditivo, mas salientou que as CCE desempenham duas funções de transdução. A primeira seria uma transdução mecanoelétrica, pois transforma o *input* mecânico (deflexão ciliar) em sinal elétrico (potencial receptor) e a segunda, uma transdução eletromecânica, pois produz mudanças na sua forma somática em resposta ao seu próprio potencial receptor. Este mecanismo de transdução bidirecional também foi comentado por Dallos (1992) e Oliveira (1994).

A força gerada pela eletromotilidade das CCE parece ser movida pelo potencial receptor. Este potencial receptor é resultado da deflexão dos estereocílios diante do deslocamento da porção coclear. Esta força, associada ao mecanismo não-

linear da cóclea, determina o mecanismo ativo coclear e pode ser transmitida de volta ao canal auditivo em forma de EOA (Brownell, 1990; Oliveira, 1994).

Zemlin (1998) explicou que a deformação dos estereocílios resulta em modificações na resistência elétrica das células ciliadas gerando um potencial receptor que flui pelo corpo desta célula. Se a inclinação dos cílios alterna de um lado para o outro, ocorre uma resposta de corrente alternada conhecida como MC. Se há uma inclinação constante em uma única direção, ocorre uma resposta de corrente direta conhecida como PS. Este processo, segundo o autor, é o primeiro passo para o início do impulso neural. Este autor relata ainda que com o desenvolvimento de eletrodos apropriados, de técnicas cirúrgicas e de instrumentação eletrônica, as propriedades elétricas da orelha interna puderam ser mensuradas com melhor qualidade de registro, dentre elas, o MC, o PS e o PA.

Os potenciais cocleares e o potencial neural podem ser registrados no canal auditivo externo de humanos, sendo a eletrococleografia (Ecog) considerada a melhor técnica para tal registro (Ferraro e Krishnan, 1997).

Roland et al. (1995) relataram que a Ecog vem sendo utilizada por otolaringologistas e audiologistas dentre os inúmeros instrumentos para a avaliação de pacientes com sintomas auditivos e vestibulares. Porém, ressaltaram que há controvérsias a respeito da precisão da eletrococleografia extratimpânica (Ecog-ET), quando comparada à eletrococleografia transtimpânica (Ecog-TT). A fim de esclarecer esta controvérsia, os autores avaliaram as características, a variabilidade e a reprodutibilidade das respostas obtidas por meio destes dois métodos em 37 orelhas de 19 adultos, com idade variando de 22 a 35 anos, sem queixas auditivas ou otológicas. O eletrodo *TIPtrode* foi utilizado para registro da Ecog-ET. A condição

extratimpânica foi a que apresentou maior variabilidade no registro, embora sem diferença estatisticamente significativa. Os autores concluíram que, mesmo com a maior amplitude obtida no registro transtimpânico, em média, a razão PS/PA permaneceu a mesma. Também concluíram que, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre a variabilidade das duas condições de registro, a replicabilidade da resposta foi um fator crítico na interpretação de qualquer um dos potenciais evocados. Os autores sugeriram que os registros extratimpânicos deveriam ser aceitos apenas na presença de reprodutibilidade das respostas.

Na maioria dos estudos com a Ecog, o principal objetivo foi avaliar sua relação com os limiares auditivos comportamentais e pouca atenção foi dada a respeito das características de seus componentes em função da idade do indivíduo (Hall, 1992).

Schwartz, Pratt e Schwartz (1989) registraram de forma consistente o MC e o PS em recém-nascido pré-termo, confirmando a idéia de que a cóclea estaria eletricamente madura em neonatos.

Para Hall (1992), uma das aplicações clínicas da Ecog seria a sua utilização quando se quer identificar a onda I com melhor qualidade de registro. O autor comentou que para o registro dos potenciais evocados auditivos há três categorias de polaridade de estímulos que poderiam ser utilizadas: a condensação, a rarefação e a alternada. O autor explicou que se o estímulo acústico produz um movimento em direção à membrana timpânica, uma pressão positiva da onda é gerada. Se o movimento ocorre em direção contrária à membrana timpânica, uma pressão negativa é gerada. Os movimentos em uma direção positiva, ou polaridade positiva ficaram conhecidos como polaridade de condensação, em contrapartida, os

movimentos em uma direção negativa, como polaridade de rarefação. A polaridade alternada é uma troca entre as polaridades de condensação e rarefação durante a apresentação do estímulo. O uso adequado das polaridades permite o registro dos diferentes potenciais cocleares.

Elberling e Salomon (1973) registraram o MC em humanos com eletrodos posicionados no canal auditivo externo. O estímulo utilizado foi um *tone burst* na frequência de 1000Hz, com duração de 5 ms, emitido por um fone TDH 39, blindado, para evitar artefato elétrico. Em adultos normais o MC foi registrado com intensidades variando de 65 a 120 dBNPS. Entretanto, para 65 dBNPS, a amplitude do MC foi semelhante ao ruído de fundo. Os autores chamaram a atenção ao fato de que para os adultos normais, entre as latências de 1,2 a 2,0 ms, o MC sofreu distorção pela presença do potencial de ação do nervo. Outro aspecto abordado foi que a amplitude do MC diminuiu com a introdução de ruído branco contralateral, fato este interpretado pelos autores como consequência da contração do músculo estapédio. O potencial de somação registrado com a frequência de 1000Hz apresentou pequena amplitude, mas que aumentou com o aumento da frequência do estímulo.

Um dado relevante ressaltado por Elberling e Salomon (1973) foi que o MC também foi registrado em adultos com patologias da orelha interna, com grau da perda auditiva variando de moderada à profunda e com acometimento tanto das baixas quanto das altas frequências. No caso de perdas profundas em todas as frequências, o MC foi registrado apenas nas intensidades acima de 100 dBNPS e com amplitudes inferiores a 0,3 μ V, diferente do observado nos adultos normais. Os indivíduos com perda auditiva coclear exclusivamente nas frequências baixas,

médias ou altas, apresentaram amplitudes do MC próximas aos valores normais enquanto que, para aqueles onde todas as frequências estavam afetadas o MC encontrava-se bastante reduzido. Os autores concluíram que isto aconteceria porque o eletrodo colocado no canal auditivo externo mantinha uma distância mais uniforme de todas as partes da cóclea originando um quadro do estado funcional coclear mais abrangente.

Alguns estudos em animais foram realizados para investigar a participação das células ciliadas na produção do MC e do PS. Em alguns trabalhos, a indução da perda auditiva foi realizada via administração da droga carboplatina (Harrison, 1998; Durrant, Ding e Salvi, 1998; Chertoff et al., 2002), em outros foi administrada a droga *kainic acid (KA)* (Zheng et al., 1997) e para alguns ocorreu a secção do nervo coclear (Zheng et al., 1997).

Tanto a droga carboplatina quanto a secção do nervo coclear foram responsáveis pela destruição seletiva das CCI. Como resultado, estes animais apresentaram EOA e MC presentes. O PA estava ausente e o PS com amplitude diminuída significativamente.

Harrison (1998) descreveu os achados das EOA, do MC, do PA, do PEATE e do potencial neural central (região de colículo inferior) em chinchilas tratadas com carboplatina. A ototoxicidade da carboplatina gerou uma perda extensa das CCI dos animais e pouca ou nenhuma perda das CCE. Nos animais tratados com a carboplatina, as EOA e o MC estavam normais e os limiares de PEATE severamente elevados. Os registros de uma única unidade do colículo inferior mostraram limiares próximos ao normal. Estes padrões poderiam definir uma neuropatia auditiva e embora o autor não tenha sugerido que, em humanos, a neuropatia auditiva fosse

devido à carboplatina, sugeriu que a hipóxia coclear prolongada poderia ser uma condição natural, com resultados semelhantes aos encontrados por ele. Segundo o autor, condições de hipóxia também afetariam as sinapses aferentes com as CCI e que a degeneração das CCI e com o tempo provocaria, uma perda das células do gânglio espiral e de neurônios de regiões mais centrais. Sendo assim, embora a neuropatia auditiva possa se originar na cóclea, efeitos centrais conseqüentes poderiam acontecer. O autor concluiu que o modelo animal apresentado sugeria uma possibilidade de etiologia para os indivíduos descritos na literatura como tendo neuropatia auditiva, ou seja, uma perda disseminada das CCI e suas conexões aferentes centrais, e também relatou que uma outra causa para a doença seria a hipóxia por tempo prolongado, como ocorrido em algumas crianças de alto risco.

Zheng et al. (1997) afirmaram que as CCI oferecem a maior contribuição para o PS registrado na Ecog transtimpânica (Ecog-TT) ou extratimpânica (Ecog-ET)e, sendo assim, o estudo das medidas do PS poderia ser uma alternativa para avaliar as condições das CCI e os déficits auditivos, particularmente nos casos que necessitam de diagnóstico diferencial.

Entretanto, Durrant, Ding e Salvi (1998) salientaram a importância das CCI na produção do PS demonstrado em diferentes estudos, porém, não descartaram uma possível participação das CCE no PS registrado na Ecog-TT. Os autores concluíram que a destruição seletiva das CCI reduzia significativamente a magnitude do PS, mas, ainda assim, ele ainda poderia ser registrado na presença de um PA muito pequeno.

Em estudos com chinchilas, Reyes et al. (2001) examinaram a contribuição relativa das CCE e das CCI na produção das emissões otoacústicas evocadas

eletricamente (EOAEE). Os autores analisaram as mudanças na amplitude das EOAEE de acordo com a perda das células ciliadas e, além disto, relacionaram estes achados aos do MC, do PA e das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOA-PD). Os animais foram divididos em três grupos: um grupo controle, um grupo com lesão das CCI e pouco dano às CCE e, um grupo com destruição das CCI e CCE. A destruição seletiva das CCI ou de ambas as células foi realizada pela variação da dose ou via de administração da carboplatina. No grupo com lesão das CCI, a amplitude das EOAEE permaneceu com o mesmo padrão observado nas orelhas normais. A amplitude das EOAEE foi diminuída apenas nos animais com redução das CCE. A amplitude do PA foi drasticamente reduzida nas orelhas com perda das CCI, estando presente apenas para fortes intensidades. Nos animais com perda de ambas as células ciliadas, o PA desapareceu. A amplitude do MC sofreu pouco ou nenhum efeito da perda das CCI, mas foi reduzida ou esteve ausente nas altas frequências diante das lesões das CCE. Para as EOA-PD, os resultados foram semelhantes aos obtidos com o MC. Os autores concluíram que a destruição das CCI não diminuiu as amplitudes das EOAEE, do MC e das EOA-PD, e sugeriram que as EOAEE, juntamente com o MC e as EOA-PD poderiam ser utilizadas para testar a função das CCE.

Em humanos, Amatuzzi et al. (2001) realizaram a autopsia de 15 neonatos provenientes de unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), os quais haviam passado por uma triagem auditiva com o PEATE. Doze destes neonatos falharam bilateralmente na triagem, um passou unilateralmente, e um passou bilateralmente. O estudo histopatológico mostrou que sete neonatos apresentaram perda seletiva ou total das células ciliadas, em geral bilaterais e simétricas entre as orelhas. Em quatro

neonatos foram observadas anormalidades diferentes entre as CCE e CCI, e para quatro deles, as células ciliadas estavam normais. A análise qualitativa da região do gânglio espiral sugeriu que nenhum neonato apresentou perda neuronal. Na comparação dos achados histológicos com a triagem realizada, os autores relataram que, dos quatro neonatos com células ciliadas normais, dois passaram no teste bilateralmente e dois falharam. Dois neonatos que apresentaram perda seletiva das CCE e outros dois com perda total de ambas as células ciliadas falharam no teste bilateralmente. Dentre os três neonatos que apresentaram perda seletiva das CCI, dois falharam bilateralmente no teste e um falhou apenas em um lado. Nos quatro neonatos que falharam bilateralmente no teste foram encontradas anormalidades nas células ciliadas. Os autores salientaram que a perda seletiva das CCI foi um padrão comum encontrado em nos ossos temporais das crianças prematuras.

3.3 Diagnóstico clínico da neuropatia/dessincronia auditiva (NA/DA).

A partir deste momento, será utilizada a terminologia NA/DA independente da forma como foi nomeada pelos autores pesquisados.

O diagnóstico clínico da NA/DA foi baseado numa série de sinais e sintomas identificados tanto em crianças quanto em adultos.

Um indivíduo com NA/DA apresentaria limiares auditivos elevados, discriminação da fala muito ruim, incompatível com o grau da perda auditiva, ausência de reflexos acústicos independente da configuração audiológica, ausência ou alteração do PEATE, incluindo a onda I, evidência de um amplo MC identificado no registro do PEATE ou da Ecog e presença de EOA (Hood, 1998; Berlin et al., 1999; Sininger e Oba, 2001).

Um grande número de casos poderia estar incluído nesta categorização, desta forma para ser considerado uma NA/DA todos estes critérios deveriam acontecer concomitantemente, ou seja, evidências de prejuízo da função auditiva, prejuízo da função neural e funcionamento normal das células ciliadas cocleares. A falha em identificar todas estas características da NA/DA pode ocasionar um diagnóstico errado. (Sininger e Oba, 2001; Shallop, 2002).

Para descartar tumores do oitavo nervo ou esclerose múltipla, a avaliação radiológica deveria estar normal (Hood, 1998).

Outras informações poderiam ser verificadas como a ausência do nível diferencial de mascaramento e a ausência de supressão eferente nas EOA por transiente (EOA-T) com ruído bilateral, contralateral ou ipsilateral (Berlin et al., 1999).

Para alguns casos de NA/DA, o reflexo acústico ou o olivococlear poderia estar aumentado, embora alguns autores afirmem que a presença de reflexos acústicos descartaria uma possível neuropatia auditiva (Berlin et al., 1999).

Na presença do PEATE, o limiar da resposta seria bem pior do que o limiar psicoacústico e a morfologia, a amplitude dos picos ou as latências das ondas estariam alteradas (Sininger e Oba, 2001).

A maioria dos pacientes com NA/DA apresenta EOA normais, mas para uma pequena porcentagem elas estariam ausentes.

Starr et al. (2003) acompanharam o desenvolvimento de crianças com NA/DA, e relataram que quase um terço delas perdem suas EOA, o que torna difícil distinguir a perda auditiva sensorial da NA/DA. Os autores afirmaram que o desenvolvimento de novos métodos clínicos poderia refinar a identificação da surdez como sendo sensorial, neural ou uma combinação de ambas.

Nos casos de ausência das EOA, a presença do MC poderia substituir a evidência do funcionamento normal das células ciliadas no diagnóstico da NA/DA. Porém, a presença das EOA evidencia o funcionamento das CCE, enquanto que no MC haveria a participação também das CCI (Rose, Hood e Berlin, 2002).

A possibilidade do diagnóstico da NA/DA ser estabelecido pela presença apenas do MC foi inicialmente criticada por Deltenre et al. (1997b), pois, embora o registro do MC tenha sido tão notável nas crianças com ausência das EOA quanto naquelas com EOA presentes, para os autores a ausência das EOA dificultou o diagnóstico confiável da NA/DA.

Em publicação posterior, Deltenre et al.(1999) descreveram dois casos que inicialmente apresentaram as EOA e o MC presentes, mas que, no decorrer dos anos,

tiveram uma perda seletiva das EOA. Para os autores, o quadro clássico da NA/DA deveria ser reformulado, na medida que, para alguns casos pode haver a perda das EOA.

Embora a preservação das EOA na ausência do PEATE seja uma combinação patognomônica da NA/DA, haverá casos onde apenas o MC será encontrado.

Baseado nestas evidências clínicas, mais recentemente, o MC tem sido utilizado no diagnóstico diferencial da NA/DA.

Withnell (2001) comentou sobre a presença do MC ser considerada uma evidência da integridade de funcionamento das CCE, e, portanto da integridade da função coclear. O autor ressaltou que a atividade elétrica registrada na janela redonda, no promontório ou no canal auditivo externo representaria a soma de um vetor de corrente extracelular gerada por parte da porção coclear excitada pelo estímulo acústico. No caso do MC, as CCE, pelo seu maior número, contribuiriam com a maior parte desta resposta elétrica. Segundo o autor, as frequências que tipicamente são utilizadas nos registros eletrofisiológicos em humanos, ou seja, tons de 500 a 4000Hz, têm uma contribuição dominante do MC gerado pelas células da base da cóclea. Sendo assim, mesmo com uma perda de 25% das CCE, ao longo da cóclea, originando uma perda de sensibilidade auditiva na ordem de 15 a 25dB, o MC ainda assim poderia ser registrado. Para Withnell, o MC, quando registrado clinicamente, é dominado por um processo passivo de vibração e, portanto, um indicador ruim da amplificação mecânica dentro da cóclea. Finalizou que, com o funcionamento da orelha média normal, a presença do MC, na ausência das EOA não poderia ser um indicativo de funcionamento normal das CCE, pelo contrário, essa ausência ocorrendo, argumentaria a favor de uma disfunção destas células Segundo

Withnell, o MC, registrado clinicamente, não deveria ser um argumento diagnóstico para a NA/DA.

Com o objetivo de minimizar estas situações conflitantes no diagnóstico clínico da NA/DA, Rose, Hood e Berlin (2002) apresentaram uma revisão da evolução da NA/DA do diagnóstico ao tratamento. Os autores recomendaram que na suspeita de NA/DA deveriam ser aplicados, no início da suspeita, os testes para pesquisa dos reflexos acústicos do músculo estapédio, as EOA e o PEATE com duas polaridades distintas (condensação e rarefação). Para Rose, Hood e Berlin, a presença da NA/DA não descarta a possibilidade de perda coclear ou de componente condutivo associado, o que poderia confundir e tornar o diagnóstico mais difícil.

Na presença de componentes condutivos, as EOA poderiam estar ausentes e o funcionamento das CCE permaneceria desconhecido, sendo assim, os autores sugeriram que nessas situações, a Ecog fosse aplicada, pois poderia identificar a presença das respostas das células ciliadas. Sendo o MC uma resposta elétrica da cóclea que reflete o funcionamento das células ciliadas, este potencial coclear seria medido via eletrodos no couro cabeludo do crânio e evitaria o retorno do som através de um sistema de orelha média comprometido, diferente do que acontece para o registro das EOA, assim seria possível obter o MC em alguns pacientes cujas EOA estariam ausentes.

Baseado nas diversidades encontradas na literatura, alguns autores defendem o uso de um protocolo sistematizado para facilitar as comparações entre os diferentes trabalhos publicados.

Koley (2002) alertou sobre a importância de se estabelecer um protocolo para o diagnóstico da NA/DA. Segundo a autora, com o advento das EOA e a pesquisa do

MC estar sendo mais difundida clinicamente, o clínico tem um instrumento adicional para medir a função auditiva. A autora relatou que a NA/DA é demonstrada clinicamente pelo PEATE ausente ou anormal, funcionamento normal das células ciliadas externas medidas pelas EOA e/ou MC, reflexos acústicos ipsi e contralaterais ausentes e respostas comportamentais variáveis. A autora ainda opina que alguns casos de NA/DA são fáceis de diagnosticar enquanto outros têm um padrão incerto. Para a autora, em um caso típico de NA/DA os exames mostram claramente que as CCE funcionam normalmente (respostas robustas das EOA). A ausência de respostas no PEATE e a presença do MC, aliado à ausência dos reflexos acústicos fornecem suporte ao diagnóstico. Nos casos onde o MC está presente, mas as EOA estão ausentes (tanto EOA-T quanto EOA-PD), não há garantia para o funcionamento normal das CCE o que poderia precipitar a um diagnóstico equivocado. Finalizando, a autora ressaltou que quando o diagnóstico inicial baseia-se apenas na presença do MC, a validade deste potencial deve ser verificada com o bloqueio do tubo do fone de inserção para descartar a possibilidade de um artefato elétrico.

Scott (2003) também ressaltou a importância de um protocolo para o diagnóstico da NA/DA. A autora apresentou o protocolo utilizado em sua clínica cujos critérios devem ser obedecidos para que o diagnóstico seja realizado, sendo eles:

- Otoscopia normal;
- Ausência de patologias na orelha média, investigada pela timpanometria, ou no caso de idade inapropriada ao exame, por otorrinolaringologista;

- PEATE: ausência ou morfologia anormal em níveis elevados de intensidade para o *click* e frequência de 500 Hz;
- MC: presente em 80 ou no máximo 90 dBnHL;
- EOA transiente: presentes com 3dB ou mais de relação sinal-ruído, reprodutibilidade de 70% ou mais, presença de respostas em três de cinco frequências avaliadas, incluindo 3 ou 4 KHz;
- EOA produto de distorção: utilizadas quando as EOA transiente estão ausentes;
- Reflexos acústicos: ausentes ipsi e contralateralmente em 500, 1000 e 2000 Hz.

Este protocolo de Scott (2003) também requer que as EOA tenham estado presentes em algum momento na história do sujeito para se chegar ao diagnóstico da NA/DA. Esta idéia também foi compartilhada por Berlin, Morlet e Hood (2003). Para estes últimos, as EOA normais e a ausência dos reflexos acústicos são indicadores de legitimidade de uma NA/DA e o PEATE poderia ser requerido racionalmente. Além destes procedimentos, para o diagnóstico da NA/DA, os autores acrescentaram estudar a função olivococlear medial eferente por intermédio da técnica de supressão das EOA e a utilização do procedimento de avaliação audiológica comportamental conhecido por diferença do nível de mascaramento (*masking level difference- MLD*).

3.4 Características do MC, do PS e do PA na NA/DA

Na maioria dos artigos, a pesquisa do MC foi realizada por intermédio do PEATE. Alguns autores utilizaram eletrodos colocados no canal auditivo externo para melhorar a detecção do MC e do PS (Starr et al., 1996), mas a maioria utilizou os fones de inserção (Deltenre et al., 1997a, Deltenre et al., 1997b; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Lee et al., 2001; Madden et al., 2002; Dunkley et al., 2003; Starr et al., 2004; Tange et al., 2004; Zdanski et al., 2004; Zeng et al., 2005).

Por meio do registro dos potenciais cocleares nas polaridades de condensação e rarefação, os autores identificaram componentes de pequena amplitude, com latência inicial de 0,3ms e que se estendiam de 2 a 5 ms, cujos traçados invertiam com a mudança da polaridade do estímulo. Estes potenciais foram identificados como sendo o MC (Starr et al., 1996; Starr et al., 1998) O estímulo utilizado na maioria dos artigos foi o *click*, com velocidade que variou de 5 a 99.9/s, (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a, Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Deltenre et al., 1999), mas alguns autores também pesquisaram o MC com o *tone burst* de 1000Hz, com duração de 6 ms e rampas de 2 ms (Starr et al., 2004).

Alguns estudos apresentaram uma análise mais detalhada do MC.

Para Berlin et al. (1999), os indivíduos com NA/DA apresentam MC com duração de 4 a 6 ms registrado no PEATE ou na Ecog-TT.

Rance et al. (1999) consideraram o MC presente quando, mudando a polaridade do estímulo, havia uma inversão de 180° na forma da onda. A autenticidade do MC foi confirmada bloqueando-se o tubo do fone de inserção. Sob

estas condições, potenciais cocleares genuínos desaparecem. A amplitude do MC foi medida pico-a-pico (μV_{pp}) na intensidade de 70dBnHL, e o valor variou de 0.5 μV a 1.2 μV . Em 18 dos 20 indivíduos analisados, o MC coclear esteve presente bilateralmente. Dois indivíduos foram testados unilateralmente, pois um deles tinha uma malformação congênita e o outro havia recebido o implante coclear em um dos lados afetados.

Starr et al.(2001) analisaram os resultados audiológicos de 33 indivíduos, com idade variando de quatro meses a 64 anos de idade e estes achados foram comparados aos de 21 indivíduos saudáveis (grupo controle), com idade variando de uma semana de vida a 43 anos de idade. O MC foi analisado em 28 orelhas do grupo controle e em 57 orelhas do grupo com NA/DA. Tanto o MC quanto o PEATE foram registrados com eletrodos de superfície posicionados no vértex, nas mastóides e na frente. O estímulo utilizado foi o *click*, nas polaridades condensação e rarefação, com velocidade de 20/s. O estímulo acústico foi emitido por fone de inserção protegido por uma caixa blindada. A fim de diferenciar se o registro do MC obtido não se tratava de artefato elétrico, o tubo do fone de inserção foi ocluído, e no caso do desaparecimento da resposta nesta condição, o MC foi então considerado presente. O MC esteve presente bilateralmente em 24 indivíduos com NA/DA. A amplitude do MC foi medida na condição condensação – rarefação (C-R), entre 0,4 e 0,6 ms (latência onde foi encontrada a maior amplitude do MC, tanto para o grupo controle quanto para o grupo com NA/DA). Em sete indivíduos com NA/DA, a máxima amplitude do MC ocorreu entre 0.7 e 1.2 ms, situação não observada no grupo controle. A latência do pico inicial do MC ocorreu a 0.42 ± 0.2 ms em 47 orelhas com NA/DA e em 27 orelhas do grupo controle. Nas outras 10 orelhas analisadas

com NA/DA e em uma orelha do grupo controle a latência do pico inicial foi em $0,26 \pm 0,02$ ms. Nos indivíduos com NA/DA, o MC se estendeu por mais de 3 ms, o que não ocorreu para o grupo controle, pois para este grupo, após 0,7 ms, foi possível identificar os componentes neurais. Para o grupo com NA/DA e EOA ausentes, a média de amplitude do MC foi de $0,43 \mu\text{V}$, enquanto que no grupo com NA/DA e EOA presentes foi de $0,52 \mu\text{V}$.

Para os autores, estes resultados contradiziam que a NA/DA fosse uma desordem da função do nervo coclear, à medida que a amplitude do MC estava anormalmente aumentada, principalmente nas crianças com NA/DA com menos de 10 anos de idade. Além disso, as EOA estavam ausentes em aproximadamente 1/3 dos indivíduos com NA, mas, com funcionamento normal da orelha média.

Shallop (2002) ressaltou que o MC investigado nos casos de NA/DA poderia ter morfologias diferentes. Para alguns pacientes, o MC é muito breve, durando apenas 1 ms, já em outros, o MC inicia com 1 ms após o estímulo acústico porém, sua duração é de cerca de 3 ms, o que segundo o autor não é típico para o MC obtido pela estimulação com um *click*.

Embora considerado o melhor procedimento para a avaliação da função coclear e do nervo coclear (Hall, 1992), na literatura consultada, poucos pacientes com NA/DA foram submetidos à avaliação eletrofisiológica utilizando a Ecog (Berlin et al., 1998).

Santarelli e Arslan (2002) realizaram a Ecog-TT em cinco pacientes com NA/DA com idade variando de 11 meses a 19 anos de idade. A Ecog -TT foi realizada sob anestesia local no sujeito de 19 anos de idade e nas crianças menores, sob anestesia geral. O estímulo utilizado foi o *click*, nas polaridades de condensação

e rarefação. O limiar do MC estava normal para todos os pacientes, porém, em duas orelhas a amplitude estava aumentada (96 e 145 μV) e em outras duas orelhas, diminuída (2,0 e 2,1 μV). As orelhas com a amplitude aumentada do MC também apresentaram o PS aumentado (21,4 e 27,0 μV), ao contrário daquelas com a amplitude diminuída que apresentaram ausência tanto do PS quanto do PA. A amplitude do MC normal variou de 5,6 a 13,3 μV . A amplitude do PS normal variou de 2,1 a 4,6 μV . O PA estava presente em quatro orelhas, com a latência aumentada (variando de 2,17 a 2,78 ms), nas outras seis, estava ausente. Com respeito aos receptores cocleares, os autores concluíram que para a maioria dos pacientes, tanto as CCE quanto as CCI estavam normais já que o MC e o PS estiveram presentes com amplitudes normais. Com respeito à amplitude e duração aumentada do MC observada em alguns pacientes, os autores discutiram que esta evidência não é exclusiva de pacientes com NA/DA e que poderia ser encontrada em pacientes com audição normal com sinais de patologia no sistema nervoso central. Explicaram que este aumento de amplitude e duração poderia ser decorrente de uma falha no controle das vias eferentes, e que o aumento da movimentação da membrana basilar em virtude da reduzida inibição das CCE, justificaria também o aumento de amplitude observado no PS. No caso dos dois pacientes que apresentaram presença do PA, os valores obtidos estavam anormais, o que os autores justificaram como sendo devido a uma possível dessincronia neural, resultante de provável lesão localizada em seguimentos proximais do nervo coclear. O nível de limiar do MC e do PA encontrado nos pacientes não teve correlação com os limiares comportamentais, sugerindo que a correlação entre estas duas medidas nos casos de NA/DA seria

imprópria. Os autores sugeriram que a Ecog fosse realizada nos casos de NA/DA, pois poderia contribuir com informações mais precisas da função auditiva periférica.

Rea e Gibson (2003), apresentaram um estudo de cohort de 464 crianças que realizaram a Ecog-TT e o PEATE, sob anestesia geral, no período de janeiro de 1997 a janeiro de 2002, em uma instituição Australiana. Todas as crianças avaliadas tinham evidências clínicas de perda auditiva profunda. A Ecog-TT utilizou como estímulo o *click* e *pips* de 500, 1000, 2000, 4000 e 8000 Hz. A polaridade do estímulo foi a alternada a fim de eliminar o MC. Os resultados foram analisados quanto à morfologia e classificados em: presente, ausente ou “potencial positivo anormal”. Ao final foram analisados os registros de 342 crianças, com média de idade de 24 meses. As EOA puderam ser realizadas em 61 casos, sendo que estavam presentes apenas em 18 crianças. O potencial positivo anormal esteve presente em 15 (83%) das crianças com EOA presentes e em seis (14%) com EOA ausentes. Os autores relataram que os resultados foram altamente significativos ($p < 0.001$) mostrando a correlação entre as EOA e o potencial positivo anormal. Os autores ainda concluíram que, a origem das EOA e do potencial positivo anormal foi semelhante, e que se tratava das CCE. Os potenciais positivos anormais foram associados à prematuridade, hipóxia, paralisia cerebral e hiperbilirrubinemia. Rea e Gibson relataram que no passado pensava-se que, se as CCE estivessem funcionando, as CCI estariam intactas e seriam capazes de estimular o nervo coclear, entretanto, estudos em animais contradisseram este fato. Em uma situação de perda extensiva das CCI, onde as CCE permanecessem intactas, ambas as respostas elétricas (MC) e acústicas (EOA) permaneceriam presentes enquanto que as respostas do tronco encefálico (PEATE) estariam ausentes e o indivíduo apresentaria

uma perda auditiva profunda. Para os autores, este modelo sugere fortemente que alguns casos de NA/DA seriam devido a um padrão de lesão coclear, onde as CCE estariam intactas e as CCI lesadas. Isto evidencia uma contradição na opinião corrente sobre a etiologia da NA/DA, que sugere uma dessincronia do nervo coclear. Os autores finalizaram o estudo ressaltando a importância da Ecog na avaliação de crianças com perda auditiva e que seus resultados poderiam explicar muitos casos da então nomeada NA/DA.

Em alguns outros artigos, os autores mencionaram os resultados obtidos quando da aplicação da Ecog em pacientes com NA/DA. Em geral, apenas houve o registro do MC (Berlin et al., 1998), porém houve o relato da presença apenas do PS ou também do PA (Sheykholeslami et al., 2000; Shallop et al., 2001; Jutras et al., 2003)

Kaga et al. (2002) mencionaram que a Ecog estava normal no paciente com NA/DA, mas não relataram os resultados obtidos com respeito ao MC, PS e o PA.

Embora, para ser considerado uma NA/DA, deveriam estar ausentes a onda I no PEATE ou o PA da Ecog, em alguns casos, este componente neural foi registrado (Santarelli e Arslan, 2002).

Starr et al. (1996) registraram um componente com amplitude inferior a $0,1\mu\text{V}$ e latência de 2,3 ms, que não se modificava com a mudança da polaridade do estímulo. Os autores sugeriram que fosse a onda I, embora tenham salientado que em indivíduos normais, a amplitude e latência da onda I registrada com eletrodos de conduto auditivo externo seriam, respectivamente, maiores que $0,5\mu\text{V}$ e menores que 1,8 ms.

Um PA de pequena amplitude foi observado nas intensidades de 70 e 100 dBnHL em três adultos com NA/DA (Sheykholeslami et al., 2000). Jutras et al. (2003) também identificaram um PA em intensidades que variaram de 50 a 75 dB.

Parra, Matas e Neves (2003) obtiveram as ondas I e III, com latências absolutas e interpicos aumentados no estudo de uma paciente adulta com o diagnóstico de NA/DA. Neste caso em específico, tanto a tomografia computadorizada de ossos temporais quanto o exame neurológico estavam normais.

Na maioria dos artigos onde o PS foi identificado, os autores apenas relataram a sua ocorrência (Deltenre et al., 1999; Sheykholeslami et al., 2000; Shallop et al., 2001), embora alguns tenham descrito os valores de amplitude e latência obtidos.

Starr et al. (1998) relatou que em duas das três crianças analisadas, quando as duas polaridades do estímulo foram somadas, o MC foi atenuado e foi possível identificar um potencial, que não se invertia com a polaridade do estímulo, a 0.9 ms, reconhecido pelos autores como sendo o PS.

Starr et al. (2001) identificaram o PS em aproximadamente 50% de dois grupos de indivíduos, sendo um com e o outro sem NA/DA, e a amplitude média e latência deste potencial foi igual a 0,11 μ V e 0,75 ms respectivamente. Com respeito ao registro do PS, os autores relataram que como este potencial foi identificado também em 50% do grupo controle, seriam necessárias medidas adicionais de registro, como a Ecog-ET, para definir melhor se este evento coclear seria normal na NA/DA. Segundo os autores, analisar o PS nos casos de NA/DA seria extremamente valioso à medida que os principais geradores deste evento seriam as CCI.

MÉTODOS

4 Métodos

4.1 Considerações Éticas

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, sob o ofício nº 240/2003-UEP-CEP (Anexo A) e, do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o nº 638/03 (Anexo B).

A Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo cedeu sua instalação física para a realização dos exames audiológicos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C) foi assinado pelos pais ou pelos responsáveis dos participantes deste estudo.

4.2 Casuística

4.2.1 Critérios de inclusão

Para compor o grupo controle (GC) foram selecionados indivíduos sem queixas auditivas que apresentassem as seguintes características:

- Medidas da imitância acústica: timpanograma “A” com presença dos reflexos acústicos contralaterais nas frequências de 500Hz, 1kHz, 2kHz e 4kHz (Jerger, 1970);
- EOA-T presentes de acordo com os critérios de Moulin, et al.(1993);

- PEATE: presente em 80dBnHL com latências absolutas e interpicos dentro de parâmetros normais (Meira, 2001).

O grupo estudo (GE) foi composto por indivíduos regularmente matriculados no CPA do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo. Estes indivíduos possuíam a avaliação audiológica completa e haviam recebido o diagnóstico de NA/DA bilateral da equipe de profissionais do CPA. Para serem incluídos no grupo estudo, os indivíduos deveriam apresentar as seguintes características:

- EOA-T e/ou EOA-PD presentes;
- Reflexos acústicos contralaterais nas frequências de 500 a 4000Hz ausentes com timpanograma “A” e,
- PEATE ausentes.

As EOA-T foram analisadas por banda de frequência e consideradas presentes quando a amplitude de resposta foi maior ou igual a 3dB acima do nível de ruído, e reprodutibilidade maior ou igual a 50% (Moulin et. al.; 1993).

Para as EOA-PD, as respostas foram analisadas por frequência, e relacionadas ao ruído de fundo, considerando como presença amplitudes iguais ou maiores a 5 dB para o 2º desvio-padrão do ruído e 3 dB para o 1º desvio- padrão do ruído (Gorga et al., 1996).

Inicialmente foram avaliados 23 indivíduos, sendo que para a casuística deste trabalho foram selecionados apenas 18 indivíduos que preencheram os critérios previamente estabelecidos. Os grupos ficaram assim formados:

- Grupo controle (GC): sete indivíduos, sendo cinco do gênero feminino e dois do masculino, com idade variando entre de 2 a 11 anos (média de 7 anos).
- Grupo estudo (GE): 11 indivíduos, sendo cinco do gênero feminino e 6 do masculino, com idade variando de 1 a 9 anos de idade (média de 3 anos). O GE foi representado no Anexo D.

4.3 Material e Procedimentos

A timpanometria e a pesquisa do reflexo acústico foram realizadas no equipamento AZ-7, da marca Interacoustics, com fones supra-aurais modelo TDH 39P.

As EOA-T e EOA-PD foram registradas utilizando o equipamento ILO88 versão 92, da marca OTODYNAMICS Ltda.

Para as EOA-T foi empregado o estímulo *click*, com espectro de frequências de 500 a 4000Hz, e intensidade entre 75 e 85 dBNPS.

Para os indivíduos que realizaram as EOA-PD foram utilizados dois tons puros simultâneos (F_1 e F_2), onde $F_1 < F_2$, nas frequências de 1, 1,5, 2, 3, 4 e 6kHz com resolução de 3 pontos por oitava, na intensidade de 70dBNPS.

O GC realizou o PEATE no equipamento Navigator Pro da marca Bio-logic Systems Corp.®, versão 4.2.0. Para o seu registro foram utilizados eletrodos de

superfície descartáveis, dispostos da seguinte maneira: ativo na frente (Fz), o de referência sobre a mastóide do lado a ser testado (A1-lado esquerdo e A2-lado direito) e o de massa (terra), sobre a mastóide contralateral ao lado estimulado. A aquisição do registro foi ipsilateral, com tempo de análise de 15 ms e amostra de 1000 promediações, com replicação. Os filtros utilizados foram passa-alto de 100Hz e passa-baixo de 3000Hz. O estímulo auditivo utilizado foi o “click” de 21.1/s emitido por fones de inserção, modelo Ear Tone 3A, na polaridade condensação e intensidade de 80 dBnHL. Foram analisadas as latências absolutas e intervalos interpicos das ondas I, III e V.

4.3.1 Eletrococleografia extratimpânica (Ecog-ET)

A Ecog-ET foi realizada, em ambos os grupos (GC e GE) no equipamento Navigator Pro da marca Bio-logic Systems Corp.®, versão 4.2.0. O procedimento foi aplicado em uma sala com tratamento acústico e eletromagnético adequado. Parte das crianças avaliadas realizou o exame sob sono natural (sem sedação), e aquelas que permaneceram quietas durante a realização do procedimento, em estado de vigília. Inicialmente, a pele foi limpa com pasta abrasiva e os eletrodos receberam uma pequena quantidade de pasta eletrolítica. Após colocação dos eletrodos, os cabos foram conectados, e por último, o eletrodo *TIPtrode* (Figura 1) foi introduzido no canal auditivo externo do sujeito.



Figura 1- Ilustração do eletrodo *TIPtrode* .

Os registros da Ecog-ET foram obtidos por eletrodos de superfície, descartáveis, sendo o eletrodo ativo e terra posicionados na frente e o eletrodo referência (modelo *TIPtrode*) introduzido no canal auditivo externo. A impedância dos eletrodos ativo e terra esteve entre 3 e 5 k Ω e para o eletrodo *TIPtrode* abaixo de 40k Ω . As informações a respeito do protocolo utilizado para realização da Ecog-ET estão listadas no Quadro 1.

Para ambos os grupos (GC e GE), o MC foi investigado realizando três séries de registros, na intensidade de 80dBnHL, em três polaridades diferentes: uma na polaridade rarefação, outra na condensação e a última na alternada. O MC foi considerado presente quando houve uma inversão de 180° no registro, decorrente da mudança da polaridade de rarefação para condensação (Rance et, al., 1999).

Na polaridade alternada o MC desapareceu, porém não totalmente, então, para garantir a autenticidade do MC, o registro foi confirmado repetindo o procedimento na polaridade rarefação, porém bloqueando o tubo plástico do fone de inserção com uma pinça adequada contendo duas olivas de borracha nas suas extremidades para não danificar o plástico e prevenir que o estímulo acústico alcançasse o canal auditivo. Nestas circunstâncias, considerou-se a presença do MC

nas situações onde ao bloquear o tubo plástico, o potencial coclear desapareceu, permanecendo apenas o artefato elétrico do sinal (Deltenre, et. al., 1997a; Deltenre, et. al., 1999; Rance, et. al, 1999), tal como mostra a Figura 2.

Para garantir a confiabilidade do registro, este mesmo procedimento foi adotado na pesquisa do PA e do PS para ambos os grupos.

Quadro 1- Protocolo para registro da Ecog-ET

Parâmetros	Microfonismo coclear	Potencial de somação Potencial de ação
Tipo de estímulo	<i>tone burst-2000Hz</i>	<i>click</i>
Velocidade do estímulo	19.30	19.30
Intensidade do estímulo	80dbnHL	80dbnHL
Polaridade do estímulo	rarefação/condensação	rarefação/condensação
Duração do estímulo	1-3-1 (linear)	100µs
Promediação do estímulo	500 com replicação	1000 com replicação
Mascaramento	não	não
Tipo de fone	inserção	inserção
Tempo de análise	10.66 ms	5.30 ms
Filtro passa-alto	30Hz	30Hz
Filtro passa-baixo	5000Hz	1500Hz
Amplificação (<i>gain</i>)	75.000	75.000
Limite de rejeição de artefatos	até 10% do total	até 10% do total

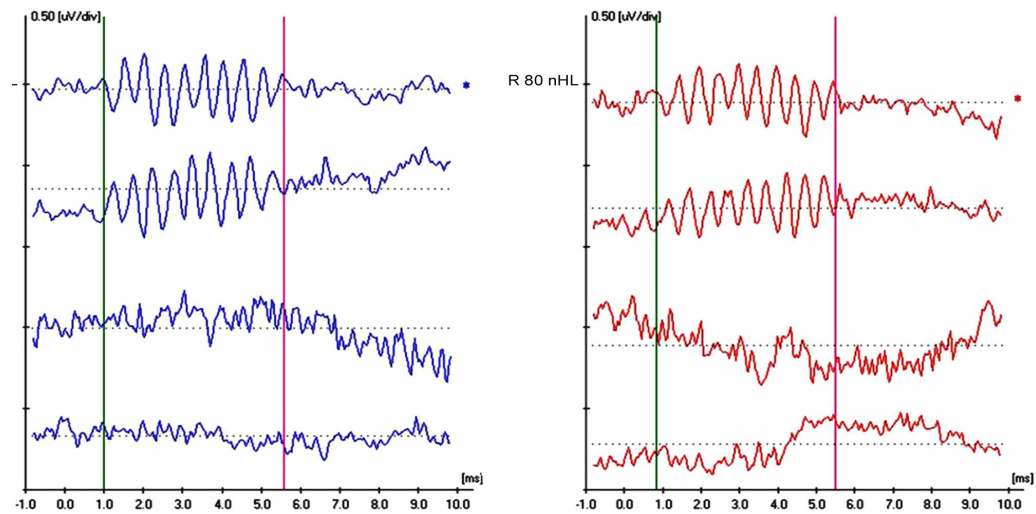


Figura 2- Registro da Ecog-ET para o MC em um indivíduo do GC. Em azul, os resultados da orelha esquerda e em vermelho, os da direita. Nos dois primeiros registros, foram utilizadas as polaridades de rarefação e condensação, respectivamente. No registro intermediário, o MC foi parcialmente eliminado pelo uso da polaridade alternada. No último registro, com o bloqueio do tubo plástico, o potencial biológico desapareceu.

4.4-Análise dos registros-

4.4.1 Microfonismo coclear – MC

Foram analisados os registros cujas deflexões do MC iniciaram a partir de 0 ms. Aquelas deflexões com início anterior a 0 ms foram consideradas artefato elétrico e excluídas da análise (Figura 3). Dos registros incluídos na amostra, analisamos a amplitude e tempo de duração do registro, sendo este último dividido em início e término do registro.

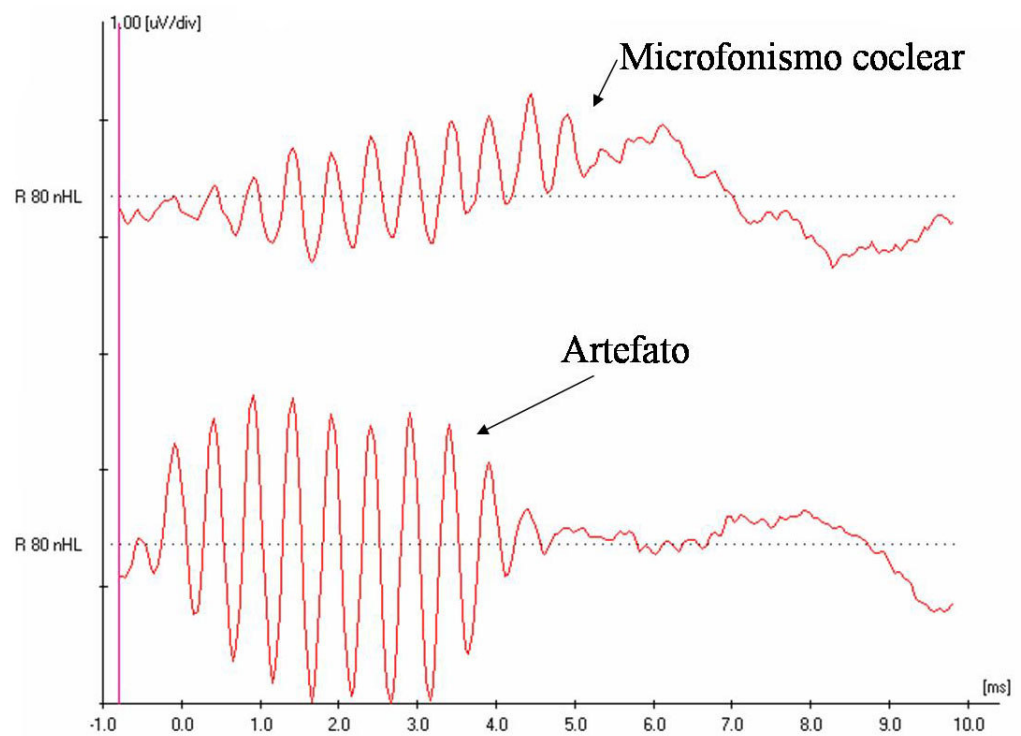


Figura 3- Ilustração dos registros da Ecog-ET obtidos quando da pesquisa do MC para o GE. Na parte inferior da figura, ilustramos o tipo de registro considerado artefato elétrico

Para analisar a duração do MC, foi delimitado o seu início e o término, sendo calculada a diferença entre eles. A duração foi analisada no registro com polaridade rarefação, e o registro na polaridade condensação foi usado como apoio para definição de quais picos seriam considerados na análise. A partir disto, o início do MC foi considerado o primeiro pico negativo, após 0 ms, com correspondência no registro na polaridade condensação (pico positivo registrado).

Para análise do término do MC, foi considerado o último pico negativo, seguindo a mesma análise de correspondência com o registro na polaridade condensação (Figura 4). Sendo assim, o tempo de duração do MC foi considerado como a diferença, em ms, entre o primeiro pico positivo (início do MC) e o último

pico positivo (término do MC). Os tempos de início, de término e da duração do MC foram fornecidos pelo equipamento.

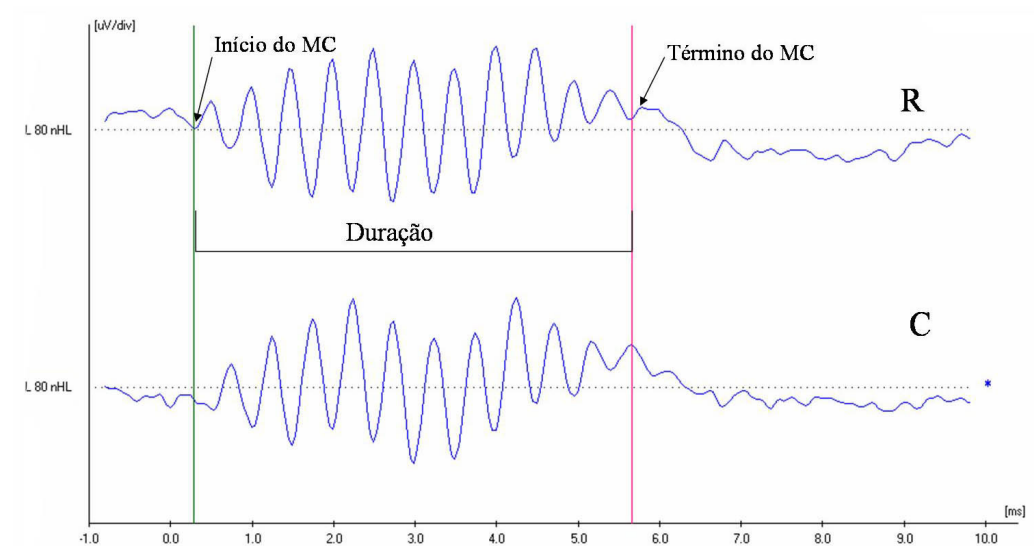


Figura 4- Registro da Ecog-ET para o MC com delimitação de seu início e término, nas polaridades de rarefação (R) e condensação (C) obtidos da orelha esquerda de um indivíduo do GC

Depois de delimitado o início e o término do MC, sua amplitude foi analisada. Foram marcados os vários picos fora-de-fase, registrados neste intervalo de tempo, e cada amplitude foi analisada de pico-a-pico. O valor da amplitude foi fornecido pelo equipamento, em μV (Figura 5). Como parâmetro para a análise estatística da amplitude do MC foi utilizada a média das respostas dos vários picos obtidos para cada indivíduo.

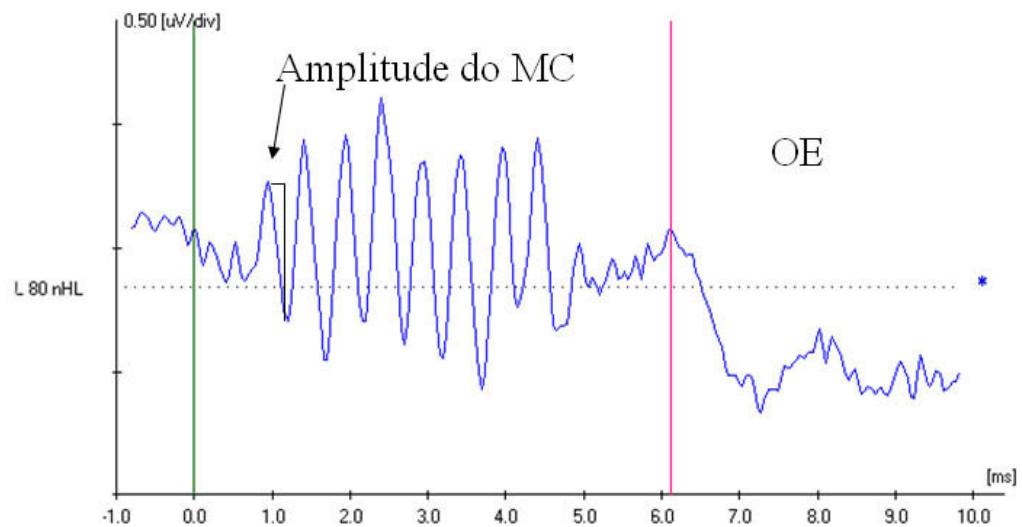


Figura 5- Registro da Ecog-ET para a análise de pico-a-pico da amplitude do MC realizada na orelha esquerda de um indivíduo do GC

4.4.2 Potencial de ação (PA) e potencial de somação (PS)

O PA e o PS foram analisados com respeito à ocorrência de registro.

4.5 Análise estatística

Para verificar possíveis diferenças estatisticamente significativas, nas respostas em relação à amplitude, início, término e duração do MC, entre o GC e o GE, foi utilizado o teste t, não pareado, para amostras independentes.

Para aplicação do teste estatístico foi utilizado o programa estatístico *Graph Pad Instat* versão 3.0 para o *Windows 95*. O nível de significância utilizado no teste foi de $p < 0,05$ e o valor significativo foi assinalado com asterisco.

RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Registro do MC

A ocorrência do registro do MC e do artefato elétrico para o GC e para o GE pode ser visualizada na tabela 1.

A Figura 6 ilustra a presença do MC obtido na Ecog-ET de uma criança do GE.

Tabela 1- Ocorrência do registro do MC e do artefato elétrico para o GC (n= 14 orelhas) e GE (n= 22 orelhas).

	GC	GE
Presença do MC	71,43% (n=10)	72,7% (n=16)
Artefato elétrico	28,57% (n=4)	27,3% (n=6)
Total	14	22

5.2 Duração do MC

Os valores individuais do início, do término e da duração do MC (ms) para os grupos controle e estudo estão descritos, respectivamente nos Anexos E e F.

As Tabelas 2 e 3 mostram a análise descritiva das variáveis início, término e duração do MC (ms) para o GC e GE, respectivamente.

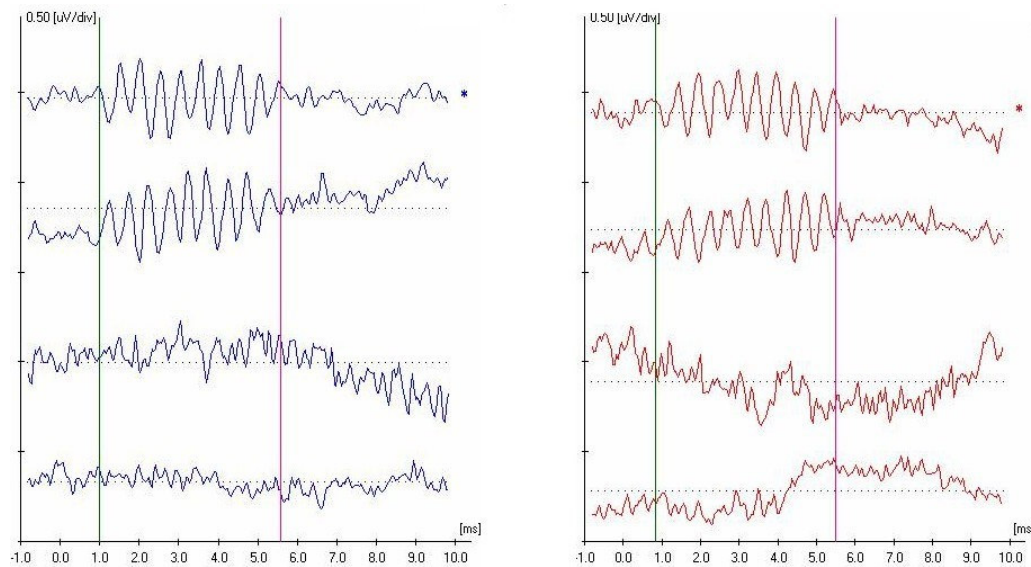


Figura 6- Registro da presença do MC obtido na Ecog-ET do participante número 1 do GE. Os registros da orelha esquerda e direita encontram-se em azul e vermelho, respectivamente

Tabela 2- Análise descritiva das variáveis início, término e duração do MC (ms) para o GC (n= 10 orelhas).

Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	dp
Início	10	0,418000	0,400000	0,200000	0,660000	0,167186
Término	10	5,470000	5,530000	5,070000	5,850000	0,255125
Duração	10	5,022000	5,060000	4,500000	5,370000	0,325467

Legenda-
ms- milissegundo
dp- desvio padrão

Tabela 3- Análise descritiva das variáveis início, término e duração do MC (ms) para o GE (n= 16 orelhas).

Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	dp
Início	16	0,516875	0,595000	0,070000	0,870000	0,281513
Término	16	6,348750	6,215000	5,820000	7,740000	0,534115
Duração	16	5,831250	5,790000	5,160000	7,120000	0,578145

Legenda-
ms- milissegundo
dp- desvio padrão

Na Tabela 4 é apresentado o resultado do teste t quando comparamos os valores médios do início do MC (ms) entre os grupos GC (n=10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

Tabela 4- Resultado do teste t na comparação dos valores médios do início do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

	GC	GE	p
Média	0,4180	0,516875	
Mediana	0,4000	0,5950	0,2729
dp	0,167186	0,2815	

*diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

Legenda:
ms- milissegundo
dp- desvio padrão

Na Tabela 5 é apresentado o resultado do teste t quando comparamos os valores médios do término do MC (ms) entre os grupos GC (n=10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

Tabela 5- Resultado do teste t na comparação dos valores médios do término do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

	GC	GE	P
Média	5,470000	6,349	
Mediana	5,530000	6,215	<0,0001*
dp	0,255125	0,5341	

*diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Legenda:

ms- milissegundo

dp- desvio padrão

Na Tabela 6 é apresentado o resultado do teste t quando comparamos os valores médios da duração do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

Tabela 6- Resultado do teste t na comparação dos valores médios da duração do MC (ms) entre os grupos GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

	GC	GE	P
Média	4,932	5,831	
Mediana	4,975	5,790	< 0,0001*
Dp	0,4025	0,5781	

*diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Legenda:

ms- milissegundo

dp- desvio padrão

5.3 Amplitude do MC

Os resultados do teste t quando comparados os valores médios da amplitude do MC (μV) entre os grupo GC (n= 10 orelhas) e GE (n= 16 orelhas) estão apresentados na Tabela 7.

A análise descritiva individual da amplitude do MC (μV) para os grupos GC e GE está demonstrada, respectivamente, nos Anexos G e H.

Tabela 7- Resultado do teste t na comparação dos valores médios da amplitude do MC (μV) entre os grupos GC (n= 14 orelhas) e GE (n= 16 orelhas).

	GC	GE	p
Média	0,5621	0,4500	
Mediana	0,4373	0,3257	0,3549
Desvio padrão	0,3549	0,2763	

*diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Legenda:

μV - microvolt

dp- desvio padrão

5.4 PA e PS

O PA e o PS estiveram presentes em 100% das orelhas analisadas do GC. O PA e o PS estiveram ausentes em 100% das orelhas analisadas do GE.

A figura 7 ilustra os resultados obtidos na Ecog-ET da orelha esquerda de uma criança do GE quando pesquisado o PA e o PS.

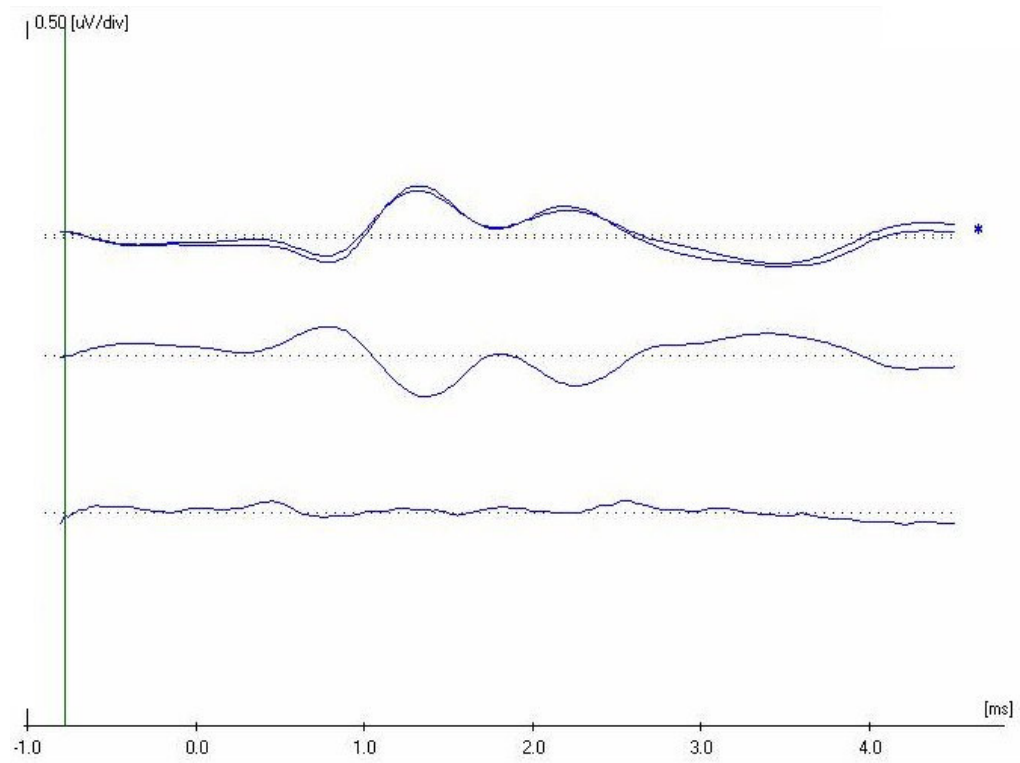


Figura 7- Resultados obtidos na Ecog-ET da orelha esquerda do participante número 1 do GE quando pesquisado o PA e o PS

DISCUSSÃO

6 Discussão

A aplicação rotineira das EOA na prática clínica permitiu com que um grupo de pacientes, na sua maioria crianças, pudesse ser diagnosticado com uma das desordens auditivas mais intrigantes dos últimos 10 anos.

Ainda não há um único método clínico que possa realizar o diagnóstico da NA/DA, e mesmo os diferentes procedimentos utilizados na atualidade, nem sempre permitem um diagnóstico preciso, visto que, o quadro clínico não necessariamente é o mesmo para todos os portadores desta síndrome (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Doyle, Sininger e Starr, 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Shallop et al., 2001; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Santarelli e Arslan, 2002; Dunkley et al., 2003; Jutras et al., 2003; Parra, Matas e Neves, 2003; Starr et al., 2003; Starr et al., 2004; Zdanski et al., 2004; Zeng et al., 2005; Loundon et al., 2005; Kumar e Jayaram, 2005; Ngo et al., 2006).

Para aqueles indivíduos que permanecem com funcionalidade normal da cóclea, funcionamento este, que pode ser investigado pelas EOA e pelo menos para a maioria dos pesquisadores, também pela presença do MC, o diagnóstico precoce pode ser realizado.

Mas, para aqueles, onde há um quadro de desordem coclear associado, a dificuldade na realização do diagnóstico precoce prejudica a intervenção e tratamentos apropriados.

Estudar o funcionamento coclear na NA/DA não é simplesmente analisar a presença ou não das EOA, mas também investigar como os demais potenciais

elétricos cocleares estão se comportando (Elberling e Salomon, 1973; Littler, 1965; Dallos, 1992; Hall, 1992; Ferraro e Krishnan, 1997; Zemlin, 1998).

Pela dificuldade em se identificar o local específico da NA/DA não há um consenso na literatura a respeito da terminologia adequada para a desordem auditiva destes indivíduos com sintomas clínicos tão peculiares. (Doyle, Sininger e Starr, 1998; Rance et al., 1999; Miyamoto et al., 2000; Berlin, Hood e Rose, 2001; Shallop, 2002; Scott, 2003; Berlin, Morlet e Hood, 2003; Shivashankar et al., 2003; Tange et al., 2004; Ngo et al., 2006; Foerst et al., 2006).

Pela diversidade de sintomas apresentados pelos indivíduos com NA/DA, talvez não seja mesmo possível utilizar um teste auditivo com sensibilidade absoluta para detectar esta desordem.

Considerando que, o grande impasse no topodiagnóstico da NA/DA questiona se o funcionamento coclear e neural está adequado ou não, parece apropriado que os indivíduos com NA/DA sejam beneficiados com testes específicos que avaliem as funções coclear e neural.

Não há dúvida de que o funcionamento coclear está sendo investigado quando da aplicação das EOA (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Doyle, Sininger e Starr, 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Lee et al., 2001; Spinelli, Fávero-Breuel e Silva, 2001; Shallop et al., 2001; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Parra, Matas e Neves, 2003; Starr et al., 2003; Starr et al., 2004; Tange et al., 2004; Zdanski et al., 2004), mas considerando que as EOA podem desaparecer no decorrer dos anos (Deltenre et al., 1997a e 1999) e principalmente, que nas crianças pequenas, a chance de ocorrência de problemas de orelha média associados

é maior (Rose, Hood e Berlin, 2002), a utilização apenas das EOA, nestas circunstâncias, para identificar uma criança com NA/DA pode gerar um diagnóstico equivocado. (Shallop, 2002).

Diante desta situação, o estudo dos potenciais cocleares, como o MC e o PS, pode fornecer informações valiosas a respeito do funcionamento coclear.

A maioria dos casos descritos na literatura concentra-se na população infantil, principalmente naquele grupo com intercorrências neonatais (Deltenre et al., 1997a; Berlin et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Santarelli e Arslan, 2002; Koley, 2002; Jutras et al., 2003; Dunkley et al., 2003).

Nesta faixa etária, embora o PEATE seja o procedimento de escolha para avaliar a função auditiva, tanto coclear como neural, não é o melhor procedimento quando se quer investigar especificamente, a função das células ciliadas e do nervo coclear, estruturas estas, que merecem maior atenção nos casos de NA/DA. Neste contexto, a Ecog surge como uma alternativa viável para a obtenção destas informações.

No passado, a Ecog era realizada apenas de maneira invasiva, entretanto, com a construção e comercialização de eletrodos de conduto auditivo externo, como por exemplo, o *TIPtrode*, este fato deixou de ser um obstáculo para a realização deste procedimento, principalmente, em se tratando de crianças pequenas.

Todavia, a simples aplicação da Ecog nesta população não é suficiente sendo preciso estabelecer que aspectos do exame devem ser analisados na NA/DA.

A Ecog é considerada a melhor técnica para registrar os potenciais cocleares e o potencial neural, e estes potenciais podem ser registrados do canal auditivo externo (Ferraro e Krishnan, 1997).

Sendo assim, são necessários estudos clínicos que sustentem esta afirmativa, em especial, nos casos de NA/DA.

Embora a Ecog seja um procedimento bastante antigo e a técnica extratimpânica gerar alguma polêmica com relação a sua precisão, o fato é que, não há diferença estatisticamente significativa entre a variabilidade da Ecog-ET e da Ecog-TT (Roland et al., 1995).

Baseado nisto, entendemos que a replicabilidade da resposta passa a ser um fator crítico na interpretação dos resultados.

Neste estudo, o MC pode ser registrado em 72,7% do GE e em 71,43% do GC (Tabela 1). Além do que, o PS e o PA estiveram presentes em 100% do GC.

Um outro dado relevante, é que o exame foi realizado em crianças com média de idade de 3 anos (Anexo D) em sono natural, o que na prática clínica tem um valor inestimável, na medida em que torna desnecessário submeter tais crianças ao processo de sedação.

Além de analisar o receptor coclear de forma mais precisa, a Ecog também identifica o PA (onda I do PEATE) com melhor qualidade de registro.

Este fato é extremamente importante no diagnóstico diferencial da NA/DA, uma vez que a maioria dos autores concordam que um dos critérios para identificar um portador de NA/DA é a ausência do PA (Starr et al., 1996; Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Berlin et al., 1999; Lee et al., 2001; Spinelli, Fávero-Breuel e Silva, 2001; Berlin,

Hood e Rose, 2001; Shallop, 2002;) alguns autores identificaram esta componente neural em seus casos diagnosticados como NA/DA (Sheykholeslami et al., 2000; Santarelli e Arslan, 2002; Jutras et al., 2003; Parra, Matas e Neves, 2003).

Com respeito à identificação do PA, com exceção de Parra, Matas e Neves (2003), que identificaram as componentes neurais I e III no PEATE, os demais pesquisadores utilizaram a Ecog em seus pacientes, e foi por intermédio deste exame que o PA pode ser identificado.

Com relação ao tipo, as perdas auditivas podem ser classificadas em cocleares ou retrococleares. Mas no caso da NA/DA não é tão simples classificá-la como uma perda auditiva sensorineural clássica (Marco et al., 2000). Os achados audiológicos sugerem alterações nas CCI, nas sinapses entre as CCI e os dendritos aferentes, nas fibras do nervo coclear ou em outras combinações possíveis, dificultando definir essa desordem como coclear ou retrococlear (Starr et al, 1996; Ohwatari et al., 2001; Starr et al., 2001; Rea e Gibson, 2003; Rapin e Gravel, 2003).

Será que a Ecog, por intermédio da análise do MC, não poderia nos fornecer informações mais precisas para o diagnóstico diferencial da NA/DA?

Sabendo que o MC pode ser registrado em indivíduos com perda auditiva de grau moderado a profundo, de origem coclear (Elberling e Salomon, 1973) é preciso caracterizar melhor este potencial elétrico, com respeito a sua amplitude e duração para que seja possível distinguir entre o MC obtido na patologia coclear daquele obtido na NA/DA.

Elberling e Salomon (1973) registraram o MC em adultos com patologias cocleares acometendo tanto as baixas quanto as altas frequências. Nas perdas profundas, acometendo todas as frequências, o MC somente foi registrado em

intensidades superiores a 100dBNPS e com amplitudes inferiores a 0,3 μV . Nas demais perdas, os autores relataram que registraram o MC com valores próximos aos valores normais, porém não há referência sobre valor de amplitude adotado como normalidade e nem sobre a duração do MC.

É importante o conhecimento sobre a amplitude do MC na NA/DA, pois a literatura aponta para um aumento significativo da amplitude com relação a um grupo controle (Starr et al, 1991; Deltenre et al, 1997a; Berlin, et al, 1998; Starr et. al.; 2001).

Nos trabalhos consultados, foram identificados componentes de pequena amplitude, variando de 0,5 a 1,2 μV (Rance et al., 1999; Starr et al., 2001), valores estes considerados aumentados quando comparados a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

Starr et al. (2001) comentaram que a amplitude do MC estava anormalmente aumentada principalmente nas crianças do NA/DA com menos de 10 anos de idade.

Em nosso estudo, a casuística foi composta por crianças com NA/DA com menos de 10 anos de idade. A média da amplitude do MC do GE foi de 0,45 μV e quando comparada ao GC (média de 0,56 μV) não apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

Com exceção do trabalho de Santarelli e Arslan (2001) que investigou a amplitude do MC pela Ecog-TT, os demais autores utilizaram o registro do PEATE para avaliar a amplitude do MC.

Para avaliar a amplitude do MC em nossa casuística aplicamos a Ecog-ET, então quando comparamos nossos resultados com os de Santarelli e Arslan (2001) os

valores são consideravelmente inferiores, o que pode ser explicado pela técnica de registro utilizada.

Por outro lado, quando comparado com aqueles obtidos com o PEATE, os valores da amplitude do MC obtidos neste estudo para o grupo de crianças com NA/DA concordam com a literatura especializada.

No entanto, os resultados da amplitude do MC não podem ser considerados anormalmente aumentados, o que discorda dos demais pesquisadores citados (Starr et al, 1991; Deltenre et al, 1997a; Berlin, et al, 1998; Santarelli e Arslan, 2001; Starr et. al.; 2001).

Pelo fato da Ecog ser considerado o melhor método objetivo para avaliação dos potenciais cocleares, e, portanto do MC, acredita-se que não é apenas a amplitude o parâmetro que poderá ser utilizado para o diagnóstico diferencial da NA/DA.

Com relação à duração do MC, no presente trabalho esta foi calculada como a diferença entre o início e o término deste potencial.

Nos trabalhos de Starr et al.(1996 e 1998), a duração do MC variou de 2 a 5 ms.

Shallop referiu que a duração do MC na NA/DA pode variar de paciente para paciente, sendo que para alguns pode durar 1ms e para outros até 3ms. Porém o autor não descreveu o início e o término do MC.

Para Berlin et al. (1999), o MC tem duração de 4 a 6 ms registrado no PEATE ou na Ecog, mas o autor também não mencionou sobre o início e o término do MC.

Starr et al. (2001) descreveram que a latência do pico inicial do MC, tanto para o grupo com NA/DA quanto para o grupo controle variou de 0,26 a 0,42 ms. Para o grupo com NA/DA, os autores referiram que o MC teve duração maior que 3 ms, fato este não observado no grupo controle, pois após 0,7 ms, já se podia identificar os componentes neurais, e o MC não podia mais ser identificado.

Starr et al. (2001) utilizaram o *click* para avaliar o MC, e o fizeram pelo PEATE.

No presente trabalho, o estímulo utilizado foi o *tone burst*, considerado mais adequado para pesquisar o MC (Ferraro e Krishnan, 1997) e, além disto, a técnica utilizada foi a Ecog. Sendo assim, as comparações entre os trabalhos são difíceis, pois a metodologia empregada para o registro do MC nem sempre é a mesma.

Neste estudo, com relação à duração do MC foi analisado o seu início e o seu término em grupos de crianças com e sem a NA/DA. Foram encontrados valores médios de duração do MC de 5,83 ms para o GE e de 4,93 ms para o GC. As diferenças de duração do MC entre os grupos foram altamente significativas ($p < 0,0001$) (Tabela 6).

Embora existam na literatura relatos de que o MC é mais proeminente e persiste por diversos milissegundos à estimulação pelo *click*, fato este não observado em indivíduos normais (Starr et al, 1991; Deltenre et al, 1997a; Berlin et al., 1998; Starr et. al.; 2001), não se tem a informação de qual parâmetro está alterado, o início ou o término do registro.

É sabido que indivíduos com perda auditiva coclear podem também apresentar presença de MC, embora alterado em sua latência, amplitude e morfologia

(Elberling e Salomon, 1973; Patuzzi, Yates e Johnstone, 1989; Noguchi, Nishida e Komatsuzaki, 1999; Schoonhoven, Fabius e Grote, 1999).

Deste modo, descobrir qual parâmetro está afetado, se o início ou o término do MC, poderá nos auxiliar na diferenciação de um indivíduo com patologia sensorial clássica daquele com NA/DA.

Neste trabalho o valor médio do início do MC foi mais atrasado para o GE (0,52ms) do que para o GC (0,42ms), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 4). Os valores médios do início do MC no nosso GC concordam com os obtidos no grupo controle de Starr et al (2001), mas nossos valores médios para o GE são aumentados com relação aos descritos na literatura (Starr et al, 2001).

Desta forma, o parâmetro que permitiu diferenciar um grupo do outro foi o término do MC. No GE, o valor médio do término foi de 6,3ms, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) quando comparado ao valor médio do término do MC para o GC (Tabela 5).

Não há existem dados normativos na literatura para o tempo de início, término e duração do MC.

Embora não saibamos como explicar esta ocorrência, algumas hipóteses podem ser levantadas.

Primeiramente, nos estudos iniciais realizados com eletrodos de canal auditivo externo, Elberling e Salomon (1973) demonstraram que em adultos normais, a amplitude do MC diminuiu com a introdução de ruído branco contralateral, e interpretaram este fato como consequência da contração do músculo estapédio.

Nos indivíduos com NA/DA, a ausência dos reflexos acústicos na presença de EOA são indicadores de legitimidade da doença (Berlin, Morlet e Hood, 2003).

Todos os indivíduos do GE apresentavam ausência de reflexos acústicos e presença de EOA, e todos os indivíduos do GC apresentavam além das EOA, reflexos acústicos presentes.

A ausência do reflexo acústico pode ser considerada um sinal de alteração na via eferente auditiva, e embora os presentes achados não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa na amplitude do MC entre os grupos estudados, como seria possível garantir que a ausência do reflexo acústico não afetaria a duração do MC, já que no GC o MC durou aproximadamente o mesmo tempo que o estímulo utilizado (*tone burst* com 5ms de duração)?

Em segundo lugar, as crianças com NA/DA que participaram do presente estudo apresentavam presença das EOA. Diante deste fato, acreditamos que a capacidade de motilidade e contratilidade destas células estão inalteradas.

Na presença das EOA, as CCE muito provavelmente estão íntegras. Então será que as CCE estando íntegras, mas num sistema onde o feixe olivococlear está ineficiente não poderia aumentar o tempo de contração destas células e por efeito aumentar o tempo de duração do MC?

Para ajudar a esclarecer esta hipótese, podem ser comparados os resultados de indivíduos com NA/DA com EOA presentes, com aqueles onde as EOA estão ausentes.

Os indicadores de risco para surdez, como prematuridade, baixo peso, uso de medicamentos ototóxicos e hiperbilirrubinemia estão associados à NA/DA (Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Marco et al., 2000; Madden et al., 2002; Koley, 2002; Dunkley et al., 2003; Jutras et al., 2003).

No presente estudo, 81,81% das crianças do GE apresentaram alguns dos indicadores de risco associado à NA/DA, como hiperbilirrubinemia e medicação ototóxica (Anexo D). Destes, 66,66% apresentaram hiperbilirrubinemia com necessidade de transfusão sangüínea e 18,18% apresentaram antecedente de hipóxia ou anóxia neonatal.

Em alguns casos de crianças com NA/DA e antecedentes de risco para a surdez houve o registro do PS (Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Jutras et al., 2003).

Estudos em animais e em humanos comprovaram que são as CCI que oferecem a maior fonte geradora do PS (Zheng et al., 1997; Chertoff et al., 2002; Reyes et al., 2001; Amatuzzi et al., 2001), mas, alguns autores não descartaram a possibilidade de participação das CCE no PS registrado na Ecog-TT (Durrant, Ding e Salvi, 1998).

Em estudos com animais, os quadros de hipóxia coclear prolongada poderiam gerar uma extensa perda de CCI, sendo uma possível etiologia para os casos descritos na literatura como NA/DA (Harrison, 1998).

No presente estudo, a maioria das crianças apresentou intercorrências neonatais consideradas de risco para a surdez, sendo a hiperbilirrubinemia a mais encontrada.

Como a literatura aponta que em alguns casos de indicadores de risco, não foi possível registrar o PS (Marco et al., 2000; Madden et al., 2002; Koley, 2002; Dunkley et al., 2003), e sendo o PS gerado principalmente pelas CCI, acredita-se que no GE ocorreram lesões nas CCI, uma vez que o PS esteve ausente em 100% do grupo.

Em uma situação de perda extensiva das CCI, com as CCE intactas, as respostas elétricas (MC) e as acústicas (EOA) estariam presentes, porém o PS poderia estar ausente e o indivíduo apresentaria uma perda auditiva profunda.

Este modelo sugere um padrão de lesão coclear para a NA/DA, com as CCE intactas, mas, as CCI lesadas. Neste sentido, a aplicação da Ecog seria de extrema valia. Em especial, a pesquisa do PS poderia definir melhor se este evento coclear é normal ou não nos casos de NA/DA.

No referente ao PA, 100% das crianças do GE apresentaram ausência deste potencial, sendo nossos resultados compatíveis com a maior parte da literatura especializada (Deltenre et al., 1997a; Deltenre et al., 1997b; Berlin et al., 1998; Doyle, Sininger e Starr, 1998; Starr et al., 1998; Deltenre et al., 1999; Rance et al., 1999; Berlin et al., 1999; Marco et al., 2000; Lee et al., 2001; Spinelli, Fávero-Breuel e Silva, 2001; Shallop et al., 2001; Starr et al., 2001; Madden et al., 2002; Shallop, 2002; Rea e Gibson, 2003; Dunkley et al., 2003).

Considerações Finais

Ainda que Starr et al. (2003) sugerissem que o desenvolvimento de novos métodos clínicos poderia refinar a designação da surdez como sendo sensorial, neural ou uma combinação de ambas e com isso auxiliar no diagnóstico da NA/DA, acreditamos que um método bastante antigo, como a Ecog, ainda reserva surpresas no campo da audiologia e na compreensão desta desordem auditiva tão intrigante.

Mesmo com as EOA presentes, o fato de o MC apresentar, em nossos resultados, um comportamento distinto daquele apresentado pelas crianças do grupo

controle, aliado à ausência do PS, sugere que o funcionamento coclear das crianças que avaliamos com diagnóstico de NA/DA está alterado.

CONCLUSÕES

7 Conclusões

Após a análise dos nossos resultados concluímos que:

- O funcionamento coclear e neural estava alterado nos indivíduos com NA/DA;
- A média da amplitude do MC entre o GC e o GE não apresentou diferença estatisticamente significativa;
- Embora não havendo diferença estatisticamente significativa, o início do MC no GE esteve mais atrasado do que no GC;
- Houve diferença estatisticamente significativa para o término do MC, estando o mesmo aumentado para o GE;
- Houve diferença estatisticamente significativa para a duração do MC, estando a mesma aumentada para o GE;
- O PS e o PA estiveram ausentes em 100% do GE.

ANEXOS

8- Anexos

ANEXO A



Ofício nº 240/2003-UEP-CEP

Bauru, 03 de novembro de 2003.


Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “A electrococleografia no Programa de Implante Coclear.”, de autoria de ADRIANA RIBEIRO TAVARES ANÁSTASIO, desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 29 de outubro de 2003 o parecer do relator, **aprovaando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará um parecer final que poderá ser utilizado 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 17.043-900
tel. 55 14 235 8421 fax: 55 14 234 7818
e-mail: anag@usp.br

ANEXO B



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A 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 sessão de 28.08.03, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 638/03, intitulado: "A eletrococleografia no programa de implante coclear", apresentado pela Área de Fisiopatologia Experimental, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

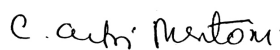
Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Orozimbo Alves Costa Filho

Pesquisador(a) Executante: Sra. Adriana Ribeiro Tavares Anastasio

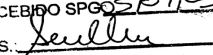
CAPPesq, 1 de setembro de 2003.


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

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")
Encaminhe-se à CPG-FMUSP para as devidas providências.
S.P., 04/09/03



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

RECEBIDO SP 05/09/03
ASS. 

ANEXO C

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

UNIDADE DE ENSINO E PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M () F () DATA NASCIMENTO:

...../...../.....ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....DOCUMENTO DE IDENTIDADE.....SEXO:M () F () DATA NASCIMENTO:

...../...../.....ENDEREÇO:.....Nº.....

APTO.....BAIRRO.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “A eletrococleografia na neuropatia/dessincronia auditiva”.

PESQUISADOR: **Adriana Ribeiro Tavares Anastasio** CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudiólogo INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 6734/SP da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP-Ribeirão Preto/SP

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

X SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

5. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O diagnóstico preciso da deficiência auditiva envolve um conjunto de técnicas e procedimentos utilizados para precisar o grau e tipo da perda auditiva. Quanto mais preciso for o diagnóstico melhor será a indicação do tratamento, seja este clínico, medicamentoso e/ou cirúrgico. O objetivo desta pesquisa é verificar o benefício do exame conhecido como eletrococleografia no auxílio ao diagnóstico e reabilitação de indivíduos com neuropatia/dessincronia auditiva. Este procedimento será introduzido na rotina de avaliação audiológica realizada nas etapas pré e pós-cirúrgica do programa de Implante Coclear, não sendo necessário marcar um dia específico para o mesmo. O procedimento é simples onde o fonoaudiólogo colocará um pequeno tubo plástico no seu conduto auditivo externo (ou de seu filho) para que em seguida o exame seja realizado. Este procedimento não ocasiona dor e nenhum ferimento. O paciente adulto estará confortavelmente deitado, em um ambiente acusticamente tratado e a criança pequena estará em sono induzido naturalmente (sem sedação). Com os resultados desta pesquisa espera-se que a neuropatia/dessincronia auditiva possa ser melhor compreendida e tratada.

IV- ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Você terá acesso livre aos resultados obtidos na pesquisa e pode não concordar ou desistir de participar do estudo sem que isto acarrete prejuízo ao seu tratamento no CPA/HRAC-USP/Bauru. Todos os resultados dos procedimentos ficaram disponíveis no seu prontuário. Seu nome será mantido em sigilo durante a pesquisa e no momento da publicação dos resultados. Independente de você (ou seu filho) aceitar participar desta pesquisa, o HRAC-USP estará disponível e manterá o atendimento que já vem sendo realizado.

V- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador Responsável: Adriana Ribeiro Tavares Anastasio

Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20.

Cidade: Bauru Estado São Paulo CEP: 17043-900

Telefone: (14) 3235-8000 Ramal: 8409

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Bauru, de _____ de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO D

Distribuição dos indivíduos do grupo GE (n=11) de acordo com a idade, sexo, indicadores de risco para surdez e achados audiológicos.

N	I	S	Grau D.A	Indicadores de risco D.A	CT	RA	E-T	E-PD	PEATE
1	4a	F	moderado-severo	infecção perinatal, hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, medicação ototóxica	A	-	+	+	-
2	4a	M	moderado	hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, incubadora	A	-	-	+	-
3	3a	F	severo-profundo	hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, UTI	A	-	-	+	-
4	9a	F	severo-profundo	hipoxia neonatal, ventilação mecânica, incubadora, rubéola	A	-	+	NT	-
5	2a	M	moderado-severo	hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, medicação ototóxica,	A	-	+	+	-
6	2a	M	profundo	hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, meningite bacteriana	A	-	+	+	-
7	5a	F	severo-profundo	ndn	A	-	+	+	-
8	1a	M	severo-profundo	hiperbilirrubinemia, transfusão sangüínea, medicação ototóxica	A	-	+	NT	-
9	1a	M	severo-profundo	medicação ototóxica, ventilação mecânica, rubéola congênita	A	-	+	NT	-
10	3a	F	severo-profundo	anoxia neonatal	A	-	+	+	-
11	7a	M	moderado	ndn	A	-	+	+	-

Legenda: a- anos; M-masculino; F-feminino; D.A- deficiência auditiva; CT- curva timpanométrica; RA- reflexo acústico; E-T- emissões otoacústicas por transiente; E-PD- emissões otoacústicas produto de distorção; PEATE- potencial evocado auditivo de tronco encefálico; - ausente; + presente; NT- não testado

ANEXO E

Valores individuais do início, do término e da duração do MC (ms) para o GC
(n=10orelhas).

N	Início	Término	Duração
1	0,66	5,15	4,50
2	0,57	5,49	4,91
3	0,45	5,45	5,00
4	0,20	5,57	5,37
5	0,66	5,20	4,54
6	0,32	5,57	5,25
7	0,43	5,85	5,12
8	0,24	5,07	4,83
9	0,28	5,65	5,37
10	0,37	5,70	5,33

Legenda:

ms- milissegundo

ANEXO F

Valores individuais do início, do término e da duração do MC (ms) para o GE
(n=16 orelhas).

N	Início	Término	Duração
1	0,78	6,11	5,33
2	0,70	5,86	5,16
3	0,20	6,32	6,12
4	0,87	6,65	5,79
5	0,07	6,28	6,20
6	0,78	6,15	5,37
7	0,53	5,82	5,29
8	0,66	5,95	5,29
9	0,82	7,74	6,91
10	0,41	6,32	5,91
11	0,78	6,07	5,29
12	0,32	7,44	7,12
13	0,70	6,49	5,79
14	0,41	6,03	5,62
15	0,12	6,07	5,95
16	0,12	6,28	6,16

Legenda:

ms- milissegundo

ANEXO G

Análise descritiva individual da amplitude do MC (μV) para o GC (n= 10 orelhas).

N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	dp
1	0,352222	0,420000	0,130000	0,410000	0,161847
2	0,281111	0,260000	0,140000	0,610000	0,091576
3	1,060000	1,040000	0,660000	1,390000	0,250849
4	1,002727	1,200000	0,140000	1,440000	0,452396
5	0,252000	0,300000	0,060000	0,410000	0,106333
6	0,272222	0,280000	0,120000	0,370000	0,088428
7	0,684545	0,780000	0,110000	0,970000	0,251967
8	0,456364	0,420000	0,200000	0,850000	0,199763
9	1,370000	1,540000	0,400000	2,110000	0,577547
10	0,418182	0,430000	0,240000	0,740000	0,160986

Legenda:

μV - microvolt

dp- desvio padrão

ANEXO H

Análise descritiva individual da amplitude do MC (μV) para o GE (n=16 orelhas).

N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	dp
1	0,261818	0,280000	0,040000	0,380000	0,111069
2	0,297000	0,315000	0,080000	0,450000	0,112945
3	0,336364	0,410000	0,100000	0,470000	0,139877
4	0,252222	0,240000	0,170000	0,380000	0,059114
5	0,255000	0,260000	0,140000	0,370000	0,074772
6	0,367500	0,360000	0,150000	0,610000	0,153275
7	0,225000	0,205000	0,100000	0,390000	0,086287
8	1,117273	1,400000	0,040000	1,680000	0,598750
9	0,255000	0,275000	0,030000	0,360000	0,112571
10	0,259167	0,245000	0,100000	0,480000	0,112287
11	0,740909	0,850000	0,110000	1,060000	0,349956
12	0,315000	0,340000	0,120000	0,490000	0,101310
13	0,922727	1,170000	0,170000	1,400000	0,457014
14	0,750909	0,820000	0,290000	1,000000	0,256961
15	0,410000	0,440000	0,070000	0,660000	0,192988
16	0,434545	0,480000	0,150000	0,640000	0,171485

Legenda:

μV - microvolt

dp- desvio padrão

REFERÊNCIAS

9 Referências

Amatuzzi MG, Northrop C, Liberman CM, Thornton A, Halpin C, Herrmann B, Pinto LE, Saenz A, Carranza A, Eavey RD. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 629-636.

Berlin CI, Bordelon J, St John P, Wilensky D, Hurley A, Kluka E, Hood LJ. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear.* 1998; 19: 37-47.

Berlin C.I, Hood LJ, Goforth-Barter L, Bordelon J. Clinical Application of Auditory Efferent Studies. In: Berlin CI. *The Efferent Auditory System. Basic Science and Clinical Applications.* San Diego: Singular; 1999. p.105-25.

Berlin CI, Hood LJ, Rose K. On renaming auditory neuropathy as auditory dys-synchrony: implications for a clearer understanding mechanisms and management options. *Audiol Today.* 2001; 13: 15-7.

Berlin CI, Morlet T, Hood LJ. Auditory neuropathy/dyssynchrony. Its diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am.* 2003; 50: 331-40.

Brownell, W.E. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear.* 1990; 11: 82-2.

Chertoff ME, Amani-Taleshi D, Guo Y, Burkard R. The influence of inner hair cell loss on the instantaneous frequency of the cochlear microphonic. *Hear Res.* 2002; 174: 93-100.

Dallos P. The active cochlea. *The Journal of Neuroscience.* 1992; 12: 4575-585.

Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Barthelemy P, Paulissen D, Renglet T. Auditory neuropathy with preserved cochlear microphonics and secondary loss of otoacoustic emissions. *Audiology.* 1999; 38: 187-95.

Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Clercx A, Hecox KE. Auditory neuropathy: a report on three cases with early onsets and major neonatal illnesses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997a; 104: 17-22.

Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Clercx A, Hecox KE. Temporal distortion products (kernel slices) evoked by maximum-length-sequences in auditory neuropathy: evidence for a cochlear pre-synaptic origin. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997b; 104: 10-16

Doyle KJ, Sininger YS, Starr A. Auditory neuropathy in childhood. *Laryngoscope.* 1998; 108: 1374-77.

Dunkley C, Farnsworth A, Mason S, Dodd M, Gibbin K. Screening and follow up assessment in three cases of auditory neuropathy. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 25-6.

Durrant JD, Wang J, Ding DL, Salvi RJ. Are inner or outer hair cells the source of summing potentials recorded from the round window? *J Acoust Soc Am.* 1998; 104: 370-77.

Elberling C, Salomon G. Cochlear microphonics recorded from the ear canal in man. *Acta Otolaryng.* 1973; 75: 489-95.

Ferraro JA, Krishnan G. Cochlear potentials in clinical audiology. *Audiol Neurootol.* 1997; 2: 241-56.

Foerst A, Beutner D, Lang-Roth R, Huttenbrink KB, von Wedel H, Walger M. Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* In press 2006.

Gorga MP, Stover L, Neely St, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence for clinical distortion product otoacoustic emissions measurement. *J Acoust Soc Am.* 1996; 100: 968-77.

Hall JW. *Handbook of auditory evoked response.* Needham Heights: Allyn and Bacon; 1992.

Harrison RV. An animal model of auditory neuropathy. *Ear Hear.* 1998; 19: 355-61.

Hood LJ. Auditory neuropathy: what is it and what can we do about it? *Hear J.* 1998; 51: 10-8.

Jacobson JT. *Principles and applications in auditory evoked potentials.* Massachusetts: Allyn and Bacon; 1994.

Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch. Otolaryngol.* 1970; 92: 311-24.

Jutras B, Russel LJ, Hurteau AM, Chapdelaine M. Auditory neuropathy in siblings with Waardenburg's syndrome. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2003; 67: 1133-142.

Kaga M, Kon K, Uno A, Horiguchi T, Yoneyama H, Inagaki M. Auditory perception in auditory neuropathy: clinical similarity with auditory verbal agnosia. *Brain.* 2002; 24: 197-202.

Koley MA, The importance of establishing a protocol for diagnosis of auditory neuropathy. *ASHA.* 2002; 12: 19-24.

Kumar AU, Jayaram M. Auditory processing in individuals with auditory neuropathy. *Behavioral and Brain Functions.* 2005; 1: 21-8.

Lee JSM, McPherson B, Yuen KCP, Wong LLN. Screening for auditory neuropathy in a school for hearing impaired children. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2001; 61: 39-46.

Lerner DE, Chertoff ME, Amani-Taleshi D. Mathematical decomposition of the round window potential. *Hear Res.* 2000; 145: 203-45.

Littler TS. *The physics of the ear.* London: Pergamon Pres; 1965.

Loundon N, Marcolla A, Roux I, Rouillon I, Denoyelle F, Feldmann D, Marlin S, Garabedian EN. Auditory neuropathy or endocochlear hearing loss? *Otology & Neurotology.* 2005; 26: 748-54.

Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald JH, Choo DI. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128: 1026-30.

Marco J, Morant A, Orts M, Pitarch MI, Garcia J. Auditory neuropathy in children. *Acta otolaryngol.* 2000; 120: 201-4.

Meira CP. *Influência das Alterações Sensorineurais na Interpretação dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico.* [Dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo, 2002.

Miyamoto RT, Kirk KI, Renshaw J, Hussain D, Seghal ST. Cochlear implantation in auditory neuropathy. *Adv Otorhinolaryngol*. 2000; 57: 160-1.

Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res*, 1993; 65:216-233.

Noguchi Y, Nishida H, Komatsuzaki A. A comparison of extratympanic versus transtympanic recordings in electrocochleography. *Audiology*, 1999; 38: 135-40.

Ngo RYS, Tan HKK, Balakrishnan A, Lim SB, Lazaroo DT. Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony detected by universal newborn hearing screening. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. In press 2006.

Ohwatari R, Fukuda S, Chida E, Matsumura M, Kuroda T, Kashiwamura M, Inuyama Y. Preserved otoacoustic emission in a child with a profound unilateral sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28: S117-20.

Oliveira J.A.A. Fisiologia Clínica da Audição - Cóclea Ativa. In: Lopes Filho O. editor. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Roca; 1994.p. 510-30.

Ospeck M, Dong X, Iwasa KH. Limiting frequency of the cochlear amplifier based on electromotility. *Biophysical Journal*. 2003; 84: 739-49.

Parra VM, Matas CG, Neves IF. Estudo de caso: neuropatia auditiva. *Rev bras otorrinolaringol.* 2003; 69: 283-88.

Patuzzi RB, Yates GK, Johnstone BM. The origin of the low-frequency microphonic in the first cochlear turn of guinea-pig. *Hear Res*, 1989; 39: 177-88.

Pedemonte M, Drexler DG, Velluti RA. Cochlear microphonic changes after noise exposure and gentamicin administration during sleep and waking, *Hear Res.* 2004; 194: 25-30.

Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, Rickards FW, Clark GM. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear.* 1999; 20: 238-52.

Rapin I, Gravel J. “Auditory neuropathy”: physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 707-28.

Rea P, Gibson WPR. Evidence for surviving outer hair cell function in congenitally deaf ears. *Laryngoscope.* 2003; 113: 2030-34.

Reyes S, Ding D, Sun W, Salvi R. Effect of inner and outer hair cells lesions on electrically evoked otoacoustic emissions. *Hear Res.* 2001; 158: 139-50.

Roland PS, Yellin MW, Meyerhoff WL, Frank T. Simultaneous comparison between transtympanic and extratympanic electrocochleography. *Am J Otol*. 1995; 16: 444-50.

Rose K, Hood LJ, Berlin CI. An overview of the evolution of auditory neuropathy-Its diagnosis and management. *ASHA*. 2002; 12: 3-11.

Santarelli R, Arslan E. Electrocochleography in auditory neuropathy. *Hear Res*. 2002; 170: 32-47.

Schoonhoven R, Fabius MAW, Grote JJ. Input/output curves to tone bursts and clicks in extratympanic and transtympanic electrocochleography. *Ear Hear*. 1995; 16: 619-30.

Schwartz DM, Pratt RE, Schwartz JA. Auditory brain stem responses in preterm infants: evidence of peripheral maturity. *Ear Hear*. 1989; 10: 14-22.

Scott TM. Auditory neuropathy in children. The ASHA LEADER [Internet]. 2003 [cited 2003 Feb 18]. Available from: http://www.asha.org/about/membership-certification/divs/div_9.htm.

Shallop JK. The diagnosis and mis-diagnosis of auditory neuropathy's dys-synchrony in pediatric patients. *ASHA*. 2002; 12: 27-30.

Shalloo JK, Peterson A, Facer GW, Fabry LB, Driscoll CLW. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope*. 2001; 111: 555-62.

Sheykhleslami K, Kaga K, Murofushi T, Hughes DW. Vestibular function in auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol*. 2000; 120: 849-54.

Shivashankar N, Satishchandra P, Shashikala HR, Gore M. Primary auditory neuropathy-an enigma. *Acta Neurol Scand*. 2003; 108: 130-35.

Sininger YS, Oba S. Patients with auditory neuropathy : who are they and what can they hear?. In: Sininger YS, Starr A . *Auditory Neuropathy: a new perspective on hearing disorders*. San Diego: Singular; 2001. p. 15-35.

Sininger YS, Trautwein PG. Electrical stimulation of the auditory nerve via cochlear implants in patients with auditory neuropathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 29-31.

Spinelli M, Fávero-Breuel ML, Silva CMS. Neuropatia auditiva: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Rev bras otorrinolaringol*. 2001; 67: 863-7.

Starr A, Isaacson B, Michalewski HJ, Zeng FG, Kong YY, Beale P, Paulson GW, Keats BJB, Lesperance MM. A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells. *JARO*. 2004; 5: 411-26.

Starr A, McPherson D, Patterson J, Don M, Luxford W, Shannon R, Sininger YS, Tonakawa L, Waring M. Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain*. 1991; 114: 1157-80.

Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim CS, Winnier D, Keats B. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene. *Brain*. 2003; 126: 1604-19.

Starr A, Picton TW, Sininger YS, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain*. 1996; 119: 741-53.

Starr A, Sininger YS; Nguyen T, Michalewski HJ, Oba S, Abdala C. Cochlear receptor (microphonic and summing potentials, otoacoustic emissions) and auditory pathway (auditory brain stem potentials) activity in auditory neuropathy. *Ear Hear*. 2001; 22: 91-9.

Starr A, Sininger, YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000; 11: 215-30.

Starr A, Sininger YS, Winter M, Derebery MJ, Oba S, Michalewski HJ. Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy. *Ear Hear*. 1998; 19: 169-79.

Tang TPY, McPherson B, Yuen KCP, Wong LLN, Lee JSM. Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony in school children with hearing loss; frequency of occurrence. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 175-83.

Trautwein PG, Sininger YS, Nelson R. Cochlear implantation of auditory neuropathy. *J Amer Acad Audiol.* 2000; 11: 309-15.

Withnell RH. Brief report: the cochlear microphonic as an indication of outer hair cell function. *Ear Hear.* 2001; 22: 75-7.

Zdanski CJ, Buchman CA, Roush PA, Teagle HFB, Brown C. Assessment and rehabilitation of children with auditory neuropathy. *International Congress Series.* 2004; 1273: 265-8.

Zemlin, WR. *Speech and hearing science: anatomy and physiology.* Massachusetts: Allyn and Bacon; 1997.

Zeng FG, Kong YY, Michalewski HJ, Starr A. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J neurophysiol.* 2005; 93: 3050-63.

Zheng XY, Ding DL, McFadden SL, Henderson D. Evidence that inner hair cells are the major source of cochlear summing potentials. *Hear Res.* 1997; 113: 76-88.