

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ANDRÉA DE OLIVEIRA CAMPOS AMARAL

**ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE CURTA LATÊNCIA
EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2 SEM SINTOMAS AUDITIVOS**

NITERÓI
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANDRÉA DE OLIVEIRA CAMPOS AMARAL

**ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE CURTA LATÊNCIA
EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2 SEM SINTOMAS AUDITIVOS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof. MAURÍCIO CAGY

Co-orientador: Prof. GILBERTO PÉREZ CARDOSO

NITERÓI
2009

ANDREA DE OLIVEIRA CAMPOS AMARAL

ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE CURTA LATÊNCIA
EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2 SEM SINTOMAS AUDITIVOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Maria Luíza Garcia Rosa
Universidade Federal Fluminense

Prof^ª. Dr^ª. Maria Elisa Vieira da Cunha Ramos
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Arlindo José Portes
Universidade Estácio de Sá

Niterói

2009

DEDICATÓRIA

Ao meu marido e meus filhos, todo amor que houver nessa vida.

Ao meu pai, exemplo de caráter.

À minha mãe, fé inabalável.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Maurício Cagy, pela oportunidade de crescimento.

Ao Prof. Dr. Gilberto Perez Cardoso, pelo apoio e estímulo.

A minha amiga Prof. Dra. Maria Elisa Vieira Ramos, pelo exemplo de empreendedorismo, altruísmo e convívio.

Ao Prof. Dr. Luis Guillermo Coca Vellarde, pela atenção.

A minha amiga Edna Patrícia C. Ramirez pela presença constante e incentivo.

A todos que de alguma forma se fizeram presentes.

A Deus por mais uma etapa vencida.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação da média dos limiares auditivos direito e esquerdo na audiometria, em dBNA, para o grupo de diabéticos e não diabéticos	45
Tabela 2	Comparação dos valores das latências absolutas das onda I, III e V e dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V em ms, com mínimo, máximo, média e desvio-padrão entre as orelhas direita e esquerda no BAEP, para o grupo de Diabéticos e Não Diabéticos	46
Tabela 3	Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados no BAEP, para o grupo de Não Diabéticos e para o grupo de Diabéticos	47
Tabela 4	Distribuição dos tipos de alterações encontradas no BAEP, para o grupo de Não Diabéticos e Diabéticos	47
Tabela 5	Correlação de Spearman entre duração do diabetes e latência das ondas	48
Tabela 6	Correlação de Spearman entre glicemia e latência das ondas	48
Tabela 7	Correlação de Spearman entre limiar auditivo e latência das ondas	49
Tabela 8	Relação entre BAEP alterado com duração do Diabetes, glicemia e limiar auditivo direito e esquerdo (teste de Wilcoxon)	49

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 Padrão de normalidade dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V e intervalo interpicos I-III, III-V e I-V, em milissegundos, proposto pela autora Linda Hood 43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ondas I, II, III, IV e V com seus respectivos locais de origem	23
Figura 2	Registro das ondas I, III e V para orelha direita e esquerda no BAEP de paciente normal	35
Figura 3	Dessincronismo das ondas, no registro de BAEP de paciente diabético	35
Figura 4	Aumento dos intervalos I-III e I-V no registro de BAEP de paciente diabético	36
Figura 5	Aumento da latência da onda V no registro de BAEP de paciente diabético	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição por sexo dos pacientes diabéticos e não diabéticos.....	44
Gráfico 2 - Distribuição da glicemia entre diabéticos e não diabéticos.....	45
Gráfico 3 - Distribuição de diabéticos e não diabéticos com alteração no BAEP.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

dB	decibel
Hz	Hertz
kohms	quilo ohms
ms	milissegundos
μ s	microssegundos

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

A1	Lóbulo da orelha esquerda
A2	Lóbulo da orelha direita
ABR	Auditory brainstem response
BAEP	Brainstem auditory evoked potentials
BERA	Brainstem evoked response audiometry
CCE	Célula ciliada externa
CCI:	Célula ciliada interna
CI	Colículo inferior
Cz	Vértex
COS	Complexo olivar superior
DM	Diabetes Mellitus
EP	Evoked potentials
LL	Leminisco Lateral
M1	Mastóide esquerda
M2	Mastóide direita
NMCT	Núcleo medial do corpo trapezóide
NOLS	Núcleo olivar lateral superior
NOMS	Núcleo olivar medial superior
OD	Orelha direita
OE	Orelha esquerda
PSVEP	Potencial evocado visual padrão
SEP	Potencial evocado somatosensorial
SNC:	Sistema nervoso central
UTI	Unidade de terapia intensiva

RESUMO

Introdução: A relação entre Diabetes Mellitus e perda auditiva sensorioneural tem sido objeto de debate desde 1987, quando Jordão descreveu um caso de prejuízo auditivo em paciente diabético. A incidência de sinais centrais na neuropatia diabética não é clara devido à dificuldade em detectar alterações latentes no processo central de transmissão neural. O BAEP é hoje exame largamente utilizado na clínica otorrinolaringológica diária e permite avaliação eletrofisiológica das vias auditivas de maneira rápida, objetiva e não invasiva. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar o mecanismo de neurocondução central por meio do BAEP (potencial evocado auditivo de tronco encefálico) e demonstrar que já existe alteração na função da via auditiva central dos diabéticos do tipo 2, antes mesmo destes apresentarem sintomas ou sinais auditivos, comparando com não diabéticos. **Método:** O estudo foi realizado no serviço de otorrinolaringologia, no setor de otoneurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. Foram incluídos 60 sujeitos divididos em 2 grupos. Um grupo de casos constou de 30 pacientes com diabetes do tipo 2, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 60 anos, sem complicações do diabetes, sem fatores de risco conhecido para surdez e sem queixas auditivas. Um segundo grupo de não diabéticos chamado controle foi preenchido por 30 sujeitos pareados por sexo e idade, sem fatores de risco para surdez e sem sintomas auditivos. Todos os participantes do estudo, oriundos do serviço de Endocrinologia da Policlínica de especialidades Sylvio Picanço da Prefeitura de Niterói, foram selecionados aleatoriamente por ligação telefônica, foram entrevistados por meio de questionário constando a história clínica, realizaram investigação laboratorial com glicemia de jejum, foram submetidos à avaliação auditiva com audiometria tonal e vocal e realizaram estudo dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. **Resultados:** Os resultados mostraram, por meio de análise estatística, que os diabéticos do tipo 2 tiveram mais perda auditiva quando comparados com os não diabéticos e ainda apresentaram sinais de alteração na via auditiva central com aumento na latência das ondas I, III e V e nos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V. Estas alterações, de acordo com o estudo, não têm relação com nível glicêmico ou duração do diabetes. **Conclusão:** A partir do BAEP, é possível detectar envolvimento sub-clínico da via auditiva central em diabéticos do tipo 2, podendo funcionar como alerta para sintomas futuros relacionados com o diabetes assim como para complicações da doença.

Palavras-chaves: Potencial evocado auditivo de tronco encefálico, Diabetes mellitus, Perda auditiva.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between diabetes mellitus and hearing loss has been study's purpose since 1857, when Jordão reported a case of diabetic patient with auditory impairment. The incidence of subclinical central diabetic neuropathy is unclear due to difficulty in detecting latent alterations of central neural transmission process. **Objective:** The aim of this study is to evaluate the central neuroconduction mechanism by BAEP (Brainstem auditory evoked potentials) and demonstrate that already exist changes in the function of auditory pathway in type 2 diabetics even before patients present auditory symptoms. **Method:** This study was accomplished in otoneurology sector of University Hospital Antônio Pedro. Sixty subjects were distributed in two groups. A group of cases with 30 type 2 diabetic patients, both gender, aged between 40 and 60, without diabetes complications, without auditory complaints or risk factor for hearing loss. The other group, called control, had 30 subjects sex- and age-matched, without diabetes, without symptoms or risk factor for hearing loss. All the 60 subjects were interviewed by a questionnaire about clinical data, as well as evaluated by glicemic blood level, audiometric tests and BAEP. **Results:** The results showed, by statistical analysis, that type 2 diabetics had more hearing loss comparing to non diabetics and presented central auditory pathway alterations such as increased latencies of waveforms I, III and V and interpeak latencies I-III, III-V and I-V. In agreement with the study, these alterations were not related with glicemic control or disease duration. **Conclusion:** By means of BAEP, examination abundantly utilized, which is objective, non invasive and rapid, it is possible detecting subclinical impairment of central auditory pathway in diabetics. BAEP could alert to future symptoms and disease complications.

Keywords: Brainstem auditory evoked potentials, Diabetes mellitus, Hearing loss.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVO	18
3.1	OBJETIVO GERAL	18
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	18
4	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	19
4.1	INTRODUÇÃO À ELETROFISIOLOGIA	19
4.2	HISTÓRICO	19
4.3	ANATOMIA DAS VIAS AUDITIVAS	20
4.3.1	Via Auditiva Periférica	21
4.3.2	Via Auditiva Central	22
4.4	FISIOLOGIA AUDITIVA	24
4.5	POTENCIAIS EVOCADOS	24
4.6	POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS	25
4.6.1	Potencial Evocado do Tronco Encefálico	26
4.7	REGISTRO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO	28
4.7.1	Equipamento	29
4.7.2	Estímulo	29
4.7.3	Transdutor	29
4.7.4	Eletrodos	29
4.7.5	Janela	30
4.7.6	Amplificação	36
4.7.7	Filtros	31
4.7.8	Promediação do Sinal	31

4.7.9	Intensidade	32
4.7.10	Polaridade	32
4.7.11	Taxa de Apresentação	33
4.7.12	Mascaramento	33
4.8	INDICAÇÕES do BAEP	33
4.9	CARACTERÍSTICAS DO BAEP NORMAL	34
4.9.1	Latência Absoluta das Ondas	34
4.9.2	Latência Intervalo Interpicos	34
4.9.3	Diferença de Latência Interaural	34
5	DIABETES E AUDIÇÃO	37
6	PACIENTES E MÉTODOS	40
6.1	LOCAL DO ESTUDO	40
6.2	TIPO DE ESTUDO	40
6.3	APROVAÇÃO	40
6.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA	40
6.5	AMOSTRAGEM	40
6.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
6.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
6.8	CASUÍSTICA	41
6.9	MÉTODO	42
7	RESULTADOS	44
8	DISCUSSÃO	50
9	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	GLOSSÁRIO	58
	APÊNDICE A	61
	APÊNDICE B	63
	ANEXO A	64

1 INTRODUÇÃO

Existem dois tipos de doenças crônicas, as de causas infecciosas e as de causas não infecciosas. O Diabetes Mellitus se enquadra no tipo não infeccioso ou crônico degenerativo, caracterizado pela ausência de microorganismos, pelo longo curso clínico e pela irreversibilidade (LESSA, 1998). As condições crônicas constituem problema de saúde que requerem gerenciamento contínuo permanente (OMS, 2003).

As doenças não transmissíveis de maior importância para a saúde pública na América Latina e Caribe são as Doenças Cardiovasculares, Câncer e Diabetes Mellitus (D.M.). Dentre essas, o D.M. é considerado um fardo econômico, social e pessoal para as instituições e famílias (GRUESSER et al.,1993).

Em 2010, o D.M. poderá afetar 221 milhões de indivíduos no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2002). Num estudo multicêntrico sobre prevalência de Diabetes Mellitus, realizado em nove capitais brasileiras no período de 1986 a 1988, na população urbana de 30 à 69 anos de idade, a média geral foi de 7,6%. Esse índice vem crescendo devido aos processos de modernização, industrialização, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, estresse, obesidade, aumento da expectativa de vida e maior sobrevida do paciente diabético (OMS, 2003).

A classificação etiológica do D.M. o divide em Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2, Diabetes gestacional e outros tipos específicos. O Diabetes tipo 2, na sua história natural, apresenta-se desde uma resistência insulínica importante, predominantemente associada a uma relativa deficiência insulínica até a um defeito secretório acompanhado por uma resistência insulínica. Ocorre em qualquer idade, porém mais frequente no adulto após os 40 anos. É de início insidioso, podendo permanecer assintomáticos por longos períodos.

O diabetes é uma patologia metabólica de caráter sistêmico que afeta vários órgãos, nos quais causa alterações funcionais e estruturais como consequência de microangiopatia, assim como neuropatia. Dentre os órgãos sensoriais acometidos, o aparelho auditivo é afetado causando perda auditiva e vestibulopatia, como descrito por muitos autores. De acordo com alguns autores, estas manifestações aparecem tardiamente, porém, com o uso de novos recursos diagnósticos (estudos eletrofisiológicos), é possível detectar alterações funcionais no aparelho auditivo mesmo antes de o paciente apresentar sintomas. Na maioria dos estudos sobre o assunto, foram realizadas avaliações com audiometria ou BAEP (potencial evocado auditivo de tronco encefálico), em grupos sintomáticos ou com outras complicações sistêmicas da doença, o que por si já compromete o caráter inovador dos resultados. Pensando nisso, foi realizado este estudo, avaliando, por meio do BAEP, pacientes diabéticos sem sintomas vestibulo-cocleares ou complicações sistêmicas do diabetes, comparados com um grupo de não diabéticos com características demográficas similares, a fim de demonstrar que o fato de ser diabético está relacionado com alterações funcionais da via auditiva, independente da idade ou sexo.

2 JUSTIFICATIVA

Com o crescimento dos estudos no campo da eletrofisiologia, e conforme os resultados controversos de vários trabalhos, inclusive com critérios de seleção mal esclarecidos, e por não existirem muitos trabalhos publicados sobre os potenciais evocados de curta latência em pacientes diabéticos, no Brasil, tornou-se relevante a pesquisa deste assunto. A nossa hipótese é de que o paciente com diabetes do tipo 2 assintomático já apresente alterações no potencial evocado auditivo decorrentes da doença de base.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os potenciais evocados auditivos de curta latência dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus do tipo 2 que não apresentaram complicações decorrentes da doença e sem sintomas ou queixas auditivas, comparando-os com indivíduos não-diabéticos pareados por sexo e idade.
- Demonstrar que já existe alteração na latência das ondas I, III e V e nos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V dos pacientes diabéticos.
- Testar a hipótese de que as alterações na função da via auditiva, são maiores em Diabéticos do tipo 2, comparados com não Diabéticos.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar o limiar auditivo dos pacientes portadores de diabetes e do grupo controle através de audiometria tonal e vocal.
- Registrar os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico com mensuração da latência das ondas I, III e V, assim como dos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V no grupo de pacientes diabéticos e no grupo sem diabetes (controle).

4 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

4.1 INTRODUÇÃO À ELETROFISIOLOGIA

Há 30 anos, os estudos sobre neurofisiologia do sistema auditivo ficavam restritos às pesquisas em laboratórios. Sua aplicação clínica se deve à evolução dos equipamentos eletrônicos, com o desenvolvimento de sistemas de estimulação, captação, amplificação, computação e registro de atividades neurofisiológicas do sistema auditivo. A audiologia se depara então com uma nova perspectiva: a eletrofisiologia da audição (SOUZA et al.,2008).

Por meio da captação da atividade elétrica das vias auditivas, audiometria de respostas elétricas ou potencial evocado auditivo, é possível avaliar objetivamente a função e a integridade das vias auditivas. Além disso, permite diagnóstico de doenças em otologia, neurologia, neurocirurgia, medicina intensiva e clínica, dentre outros (HOOD, 1998).

Com o desenvolvimento de computadores capazes de individualizar e promediar diferentes respostas, consegue-se registrar exclusivamente os potenciais neurais emitidos pelas vias auditivas. Assim, a atividade elétrica provocada por uma estimulação auditiva, é conhecida como potencial evocado auditivo (SOUSA et al., 2008).

4.2 HISTÓRICO

Em 1780, foi descrito o fenômeno da bioeletrogênese por Luigi Galvani. Richard Caton, em 1875, através de experimentos em animais, observou a presença de potenciais elétricos no cérebro. O registro do primeiro eletroencefalograma em humanos foi realizado em 1929 por Hans Berger. Em 1930, Berger descreveu uma mudança no ritmo do eletroencefalograma em resposta a estímulo auditivo de alta intensidade. Em 1930, foi descrito também, pela primeira vez, a microfonia coclear. Pauline Davis, em 1939, observou alterações eletroencefalográficas geradas no córtex auditivo em resposta a estímulo auditivo e descreveu as ondas N1 e N2 (HOOD, 1998).

Até a introdução do computador, que facilitou a promediação de sinais, as tentativas de registro dos potenciais auditivos no homem não foram bem sucedidas (LEMPERT; MELTZER, 1950). Em 1958, com o desenvolvimento do computador de respostas promediadas, Clark possibilitou grande avanço na eletrofisiologia da audição (SOUSA et al., 2008).

Não foi antes do final dos anos 1960 que os potenciais elétricos gerados pelo tronco encefálico foram identificados em laboratório por Jewett (USA) e Sohmer e Feinmesser em Israel (1967), que observaram uma série de picos ocorrendo dentro de 6ms após apresentação de estímulo auditivo (HOOD, 1998).

Jewett, em 1969 e 1970, demonstrou que respostas neurais a estímulo auditivo podiam ser registradas a partir da via auditiva do tronco encefálico de gatos. Estes relatos foram seguidos por registros em humanos de resposta composta de série de 5 a 7 picos ocorrendo dentro de 7ms após o estímulo (ALMEIDA et al., 1997).

4.3 ANATOMIA DAS VIAS AUDITIVAS

Vias auditivas periféricas e central: o sistema auditivo pode ser inicialmente classificado em periférico e central. O limite entre o sistema auditivo central e o periférico é o espaço sináptico entre os axônios distais do nervo auditivo e os corpos celulares do núcleo coclear. O núcleo coclear é o mais caudal das estruturas centrais (AQUINO, 2000).

Constituem o sistema auditivo periférico as orelhas externa, média e interna, além do nervo auditivo. Uma lesão é chamada retrococlear periférica quando acomete o nervo auditivo sem acometimento do tronco cerebral. Existem características clínicas patológicas próprias que podem ser individualizadas para lesões em cada segmento da via auditiva (AQUINO, 2002).

4.3.1 Via Auditiva Periférica

Cada uma das estruturas, orelha externa, média, interna e nervo auditivo, trabalha com a outra de modo integrado, além de também trabalhar com a via auditiva central, sendo portanto receptores com a função de captação, condução, modificação, amplificação, análise e transdução das ondas sonoras do ambiente (AQUINO, 2002).

Orelha externa: a orelha externa é formada pelo pavilhão auditivo, meato acústico externo e membrana timpânica. O pavilhão é uma estrutura fibrocartilaginosa recoberta por pele, que se projeta lateralmente no crânio e com a função de coletar vibrações sonoras, direcionando-as para o meato acústico externo. A membrana timpânica tem uma inserção horizontalizada e em torno de 55° em relação ao meato acústico externo. É translúcida, de coloração branco acinzentada e reflete a luz projetada sobre ela, formando uma imagem triangular em sua região antero-inferior, conhecida como triângulo de Politzer (AQUINO, 2002).

Orelha média: é formada pela caixa do tímpano ou cavidade timpânica, forrada pelo mucoperiósteo (que se estende pelo antro mastóideo e tuba auditiva), pelos ossículos (martelo, bigorna e estribo), pelos músculos tensor do tímpano e estapédio e ligamentos. A ação de ambos os músculos se faz pela contração reflexa em resposta a sons de alta intensidade como mecanismo de proteção da orelha interna por aumento da impedância da orelha externa. A orelha média transmite, amplifica e protege a orelha interna contra sons intensos (AQUINO, 2002).

Orelha interna: é composta pelos aparelhos auditivos e vestibular, que são os verdadeiros transdutores responsáveis pela audição e equilíbrio. Esses dois aparelhos são interligados pelo vestíbulo. A cóclea, relacionada com a audição, faz conexão com a porção central do sistema auditivo pelo nervo coclear, além do aparelho ligado ao equilíbrio composto pelos canais semicirculares, sáculo e utrículo. A cóclea constitui o labirinto anterior com duas voltas e meia, e é considerada um amplificador acústico e um analisador de frequências, todos compactados em um volume mínimo. O órgão de corti está localizado na cóclea e é um complexo altamente especializado de células epiteliais que se estende ao longo de todo o trajeto da cóclea. As células sensoriais do órgão de corti são denominadas células ciliadas externas (CCE) e internas (CCI) por causa da presença de um feixe de estereocílios situados na sua superfície apical. A transdução mecano-elétrica ocorre quando o feixe

estereociliar deflete-se como um todo devido às suas conexões laterais às suas pontes apicais. A deflexão dos estereocílios abre os canais iônicos, formados pelas conexinas, deixando entrar cálcio e principalmente potássio no interior da célula. A diferença de potencial existente entre o interior da escala média e o interior das células ciliadas talvez seja a maior encontrada em sistemas biológicos, e a modulação do influxo de potássio é um importante passo na transdução mecano-elétrica do sistema auditivo. Por meio da transdução sonora dos impulsos mecânicos em elétricos, realizada pelas estruturas do labirinto membranoso no interior da cóclea óssea, as ondas sonoras são convertidas em impulsos nervosos codificados eletricamente, que são transmitidos pelo nervo auditivo para as vias auditivas centrais que começam a partir dos núcleos cocleares (AQUINO, 2002).

Nervo auditivo: o gânglio espiral ou órgão de corti contém aproximadamente 30.000 corpos de neurônios primários auditivos no homem. Juntos, os axônios do gânglio espiral formam o nervo auditivo (AQUINO, 2002).

4.3.2 Via Auditiva Central

Núcleo coclear: é o primeiro núcleo auditivo localizado na via central, e contém os neurônios auditivos secundários que recebem informações vindas da cóclea e transmitidas via gânglio de corti. O núcleo coclear possui três principais vias de saída de estímulos: complexo olivar superior, lemnisco lateral e colículo inferior (AQUINO, 2002).

Complexo olivar superior: o COS recebe fibras nervosas predominantemente contralaterais. É formado pelo núcleo olivar lateral superior (NOLS), núcleo olivar medial superior (NOMS) e núcleo medial do corpo trapezóide (NMCT). O COS é tonotopicamente organizado, sendo o primeiro ponto a receber um afluxo muito grande de fibras nervosas de ambas as orelhas, e o primeiro a se capacitar para a análise localizacional do estímulo sonoro .

Leminisco lateral: o LL recebe fibras predominantemente da via contralateral, sendo as informações processadas no núcleo do LL contralateral. Envia fibras ao colículo inferior ipsilateral e descendentemente para o complexo olivar superior (AQUINO, 2002).

Colículo inferior: o CI é uma estação sináptica mandatária para praticamente todas as informações da via auditiva, localizado no mesencéfalo. A maioria dos axônios originários do

núcleo coclear, complexo olivar superior e leminisco lateral dirige-se ao colículo inferior, recebe as suas fibras e as emite para o colículo inferior contralateral e para o corpo geniculado medial ipsilateral (AQUINO, 2002).

Tálamo e córtex cerebral: o CI possui fibras nervosas aferentes que se dirigem para o tálamo e o córtex temporal superior ipsilateral (área auditiva primária). A principal região auditiva talâmica é o corpo geniculado medial. Apesar de receber somente fibras ipsilaterais do CI, tanto os neurônios do tálamo como os da região do córtex respondem à estimulação de ambas as orelhas em 90% das vezes, mostrando que a audição a esse nível é predominantemente bilateral. O córtex auditivo primário é a substância cinzenta localizada nos dois terços posteriores da superfície posterior horizontal do giro temporal superior, também chamado giro transvers (ou de Heschl). A organização tonotópica do córtex auditivo mostra poder de reorganização ou de plasticidade após lesão da cóclea (AQUINO, 2002).

Via auditiva eferente: admite-se que o sistema eferente auditivo seja importante para a proteção e a audição em ambientes com ruído de fundo (AQUINO, 2002).

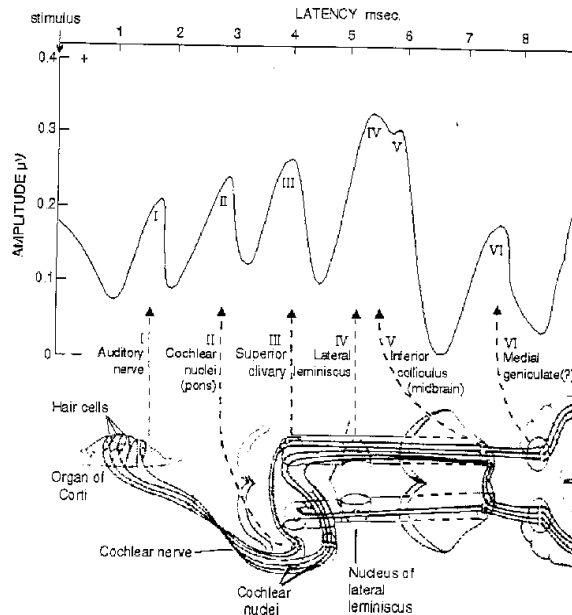


Figura 1- Ondas I, II, III, IV e V com seus respectivos locais de origem.

Fonte: Adams and Victor. Principles of Neurology. 1985

4.4 FISILOGIA AUDITIVA

O processo eletrofisiológico normal no sistema auditivo, que resulta na percepção auditiva, inicia-se quando o som incide sobre o órgão de corti, onde estão localizadas as células ciliadas, que são receptores sensoriais e também denominadas células de primeira ordem ou primárias. Sua função é traduzir a energia mecânica (onda de pressão sonora) produzida no ambiente, para a linguagem do sistema nervoso: impulso elétrico. Para a transformação da energia mecânica vibratória contida no ambiente em impulsos elétricos, existem duas etapas: a transdução e a codificação (SOUSA et al., 2008). Na primeira, a pressão sonora transmitida pela orelha externa e média faz movimentar os líquidos labirínticos, que estimularão as membranas basilar e tectória no órgão de corti, gerando uma força tangencial entre elas. Aparecem então os potenciais receptores, que ocorrem em função da abertura dos canais iônicos em resposta à estimulação e ao consequente fluxo iônico que é estabelecido entre os dois lados da membrana despolarizando as células ciliadas. A codificação é a transformação dos potenciais receptores em potenciais de ação. O potencial receptor auditivo espalha-se eletricamente pela membrana da célula ciliada interna, despolarizando também sua base, e dispara a transmissão sináptica química, liberando neurotransmissores na fenda e provocando potenciais pós sinápticos excitatórios. A propagação dos potenciais de ação acontecerá através das fibras neurais para os demais neurônios subjacentes, envolvendo o tronco encefálico até a região do córtex auditivo (SOUSA et al., 2008).

4.5 POTENCIAIS EVOCADOS (EP)

Além dos auditivos, existem outros tipos de potenciais evocados, utilizados na clínica, como por exemplo, o potencial evocado visual e o potencial evocado somatossensitivo. O potencial evocado visual por reversão de padrões (PSVEP), o potencial auditivo de tronco encefálico (BAEP) e o potencial somatossensitivo de curta latência (SEP) são testes diagnósticos confiáveis que rendem resultados reproduzíveis na prática da rotina clínica. Eles possibilitam medida objetiva da função dos sistemas sensoriais e tratos relacionados, e têm sido estudados em grandes grupos de sujeitos normais e em pacientes com grande variedade de doenças neurológicas. A utilidade clínica dos potenciais evocados é baseada na sua habilidade para:

1. demonstrar função anormal no sistema sensorial quando a história e/ou exame neurológico são equivocados;

2. revelar a presença de disfunção clinicamente insuspeita ou inesperada no sistema sensorial quando a doença desmielinizante é suspeitada por causa de sintomas e/ou sinais em outra área do sistema nervoso central;
3. ajudar a definir a distribuição anatômica do processo da doença;
4. monitorar objetivamente mudanças precoces no status do paciente.

Estes testes permitem extensões sensíveis e quantitativas do exame clínico neurológico. Eles dispõem primariamente de dados numéricos. Às vezes, a ausência de uma onda ou uma configuração anormal no registro das ondas também fornece informação útil (CHIAPPA, 1997).

Um potencial evocado é uma manifestação elétrica da recepção do cérebro e resposta a um estímulo externo (auditivo, visual ou tátil). Os potenciais evocados têm sido estudados em pacientes com doenças neurológicas desde os anos 50, mas foi somente no início dos anos 70 que os potenciais evocados (EPs) começaram a ter utilidade clínica definida (CHIAPPA, 1997).

4.6 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

A resposta bioelétrica ao nível da janela coclear resultante da estimulação sonora é conhecida há muitos anos. Há dois componentes principais: a microfonia coclear (CM), descrito por Wever e Bray em 1930, e os potenciais de ação do nervo auditivo (AP), cujos principais componentes, N1 e N2, foram estabelecidos por Derbyshire e Davis em 1935 (BAEZ et al., 2003). Os potenciais cocleares foram descritos pela primeira vez por Fromm e Zotterman em 1935. Em 1947, Lempert, Melmer, Welvet e Lawrence tentaram usar estes potenciais para obter informações clínicas, sem ter bons resultados, uma vez que a metade dos registros não era satisfatória.

Por volta de 1967, grande enfoque começou a ser dado aos potenciais evocados de curta latência de tronco encefálico (SOHMER; FEINMESER, 1967), considerando que esta técnica tinha a vantagem, entre outras, de ser menos invasiva. O estímulo sonoro na orelha interna evoca respostas eletrofisiológicas registráveis, nos diferentes níveis da via auditiva: cóclea, nervo coclear, núcleos no tronco encefálico e córtex. Estas respostas são conhecidas

como “Potenciais evocados auditivos” e classificadas de acordo com a sua latência em: potenciais de curta, média e longa latência.

- Potenciais de curta latência: são potenciais com até 10ms e cuja origem se localiza na cóclea, nervo auditivo e núcleos do tronco encefálico (RUTH et al., 1991).
- Potenciais de média latência: são potenciais com latência de 10 a 50ms, que correspondem a respostas rápidas do tálamo, diversas áreas de projeção primária do córtex cerebral e região rostral do tronco (BAEZ et al., 2003).
- Potenciais de longa latência: são potenciais com latência de 50 a 300ms. São respostas lentas de diversas áreas do córtex cerebral, ainda não muito bem definidas, sabendo-se que as regiões central e parietal participam na geração de respostas (PICTON et al., 1974).

4.6.1 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

A avaliação por meio do BAEP nos permite avaliação objetiva da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo, analisando as sinapses das vias auditivas desde o nervo coclear, núcleos cocleares, complexo olivar superior na região da ponte e núcleo do lemnisco lateral até o colículo inferior no mesencéfalo. Os registros dos potenciais de curta latência são recursos disponíveis para o diagnóstico topográfico de perdas auditivas sensorineurais. As nomenclaturas comumente utilizadas são ABR (Auditory brainstem response) ou BAEP (Brainstem auditory evoked potentials) (CHIAPPA, 1997). A audiometria feita com base na onda V do BAEP é denominada BERA (Brainstem evoked response audiometry).

Esses potenciais refletem a atividade eletrofisiológica do sistema auditivo até o tronco cerebral em resposta a um estímulo sonoro. O exame é uma sensível ferramenta neurofisiológica e tornou-se parte integral da prática da neurologia, otorrinolaringologia e outras disciplinas. É baseado numa geração seletiva de eventos elétricos ocorrendo ao longo da via auditiva do tronco cerebral, evocado pela apresentação repetida de estímulo sonoro. Ocorre então a formação de sete ondas positivas descritas sequencialmente em algarismos romanos por Jewet, Romana & Williston (1970), nos primeiros dez milissegundos após o estímulo, representando os seus locais de origem. São evidenciadas, especialmente, cinco ondas bem definidas e reproduzíveis e, portanto as mais estudadas. Na pesquisa dos potenciais evocados auditivos de tronco cerebral, a sincronia dos elementos neurais das vias auditivas na

porção do nervo coclear e de tronco encefálico, retratada pela reprodutibilidade do traçado das ondas em pelo menos dois testes sucessivos, a comparação interaural dos valores das latências absolutas dessas ondas (I,III e V) e a análise dos valores de intervalos interpicos (I-III, I-V, III-V) são dados de extrema relevância para o diagnóstico neuroaudiológico (AQUINO, 2002).

Com um estímulo de alta intensidade (80dB_{NA} ou maior), todas as cinco ondas são geralmente vistas com clareza em pessoas com audição normal (limiar de 25dB_{NA}). Conforme a intensidade do estímulo diminui, abaixo de 60dB_{NA} por exemplo, as ondas tornam-se mais difíceis de serem visualizadas. Desta forma, o BAEP é utilizado também para estimar o limiar auditivo (ROMER, 1977). A amplitude das ondas não goza de tal privilégio por sua ampla variabilidade, não disponibilizando informações precisas. A onda V é a maior em amplitude e mais consistente à estimulação limiar, ou seja, em condições normais, estímulos próximos ao limiar psicoacústico conseguem evocar a atividade elétrica de todas as estruturas, porém com amplitudes que permitem apenas o registro da onda V. Por isso, a onda V é denominada de onda limiar-dependente. No registro de indivíduos com audição normal, é possível visualizar os principais componentes dos potenciais evocados auditivos de tronco cerebral na intensidade mínima de 80dB_{NA} (SOUSA et al., 2008). As latências das ondas no BAEP refletem a velocidade de condução neural no nível correspondente da via auditiva, e são descritas a seguir:

- Onda I: originada na cóclea e nervo auditivo, com latência entre 1,55 e 1,87ms.
- Onda II: com latência entre 2,6 e 3ms, originada no núcleo coclear e junção pontobulbar.
- Onda III: Originada no complexo olivar e com latência entre 3,8 e 4,0ms.
- Onda IV: Pequena onda facilmente confundida com a onda V, cuja latência oscila entre 5,0 e 5,2ms. Tem sua origem postulada no lemnisco lateral.
- Onda V: Com latência entre 4,6 e 6,05ms, é originada dos potenciais de ação dentro do colículo inferior.
- Intervalo I-III: 1,60 a 2,35ms.
- Intervalo III-V: 1,50 a 2,15ms.
- Intervalo I-V: 3,5 a 4,28ms (HOOD, 1998).

Pela sua grande sensibilidade e praticidade, o BAEP veio a se tornar um exame singular no diagnóstico de perda auditiva em crianças (surdez infantil), na determinação e confirmação dos limiares psicoacústicos (em indivíduos suspeitos de simulação), no diagnóstico de lesões retrococleares, no estadiamento do coma e diagnóstico da morte encefálica, monitoramento do tronco encefálico em cirurgia cardíaca, pesquisa da microfonia coclear (SOUSA et al., 2008) e na avaliação neuro-otológica (NATALINO; OLIVEIRA; AQUINO, 2000).

Segundo Musiek (1989), os sistemas auditivos periféricos e central são interdependentes e devem ser vistos desta maneira. Anatomicamente, a maior parte do sistema auditivo é central e, portanto, grande ênfase deve ser dada a esta região. Uma das muitas vantagens desta ferramenta diagnóstica que é o BAEP é a habilidade para detectar lesões silenciosas clinicamente no sistema nervoso central. Quaisquer afecções, sejam elas degenerativas, inflamatórias, vasculares, expansivas ou traumáticas, que acometam o tronco encefálico, teriam de ser extremamente caprichosas para não comprometerem a sincronia das ondas do potencial evocado auditivo, ou seja, teria que se difundir pelo tronco encefálico sem acometer as estruturas das vias auditivas, deixando intacta a sincronia do elemento neural, o que é muito improvável (SOUSA et al., 1995).

Portanto, além de permitir a investigação da audição periférica do indivíduo, o BAEP avalia também a integridade das vias auditivas centrais, sua maturação durante o processo de desenvolvimento e disfunções causadas por diversas doenças, como por exemplo, o Diabetes Mellitus.

4.7 REGISTRO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO

Para o seu registro, utilizam-se eletrodos de superfície aplicados sobre os lóbulos das orelhas ou mastóides, e a fronte (linha de implantação do cabelo). É um teste objetivo onde não é necessário sedação em adultos e crianças cooperativas. E, se for necessária, a sua utilização não altera o resultado do exame, pelo contrário, diminui a atividade muscular do pescoço, melhorando assim a qualidade do registro.

Na pesquisa dos potenciais evocados auditivos, é considerada como sinal a atividade elétrica que é gerada pelo sistema auditivo e é considerada como ruído a atividade elétrica

gerada por outras fontes, como atividade muscular, eletricidade e atividade cerebral que é captada pelos eletrodos. O objetivo final do sistema de registro de potenciais é atenuar o ruído, para que o sinal seja captado, visualizado e analisado (SOUZA et al., 2008).

4.7.1 Equipamento

O equipamento para registro dos potenciais evocados auditivos pode ser dividido basicamente em: 1 - grupo de emissão ou estímulo e 2 - grupo de captação, promediação e registro (SOUZA et al., 2008).

4.7.2 Estímulo

Dentre os tipos de estímulo acústico mais comuns utilizados, gerados no computador, temos o clique, o *tone burst* e o *tone pipe*. O estímulo mais utilizado é o clique de 100 μ s, para avaliar a audição nas frequências altas, principalmente 2000 a 4000 Hz. O *tone burst* de 500 Hz, 1000 Hz e 2000 Hz pode ser usado nos casos em que não se obtém resposta ao clique e se suspeita que a audição nas frequências graves possa ser melhor (SOUZA et al., 2008).

O estímulo elétrico gerado no computador deverá ser transformado em estímulo acústico, que será transmitido através do sistema auditivo para gerar o potencial evocado auditivo. Esta é a função do transdutor (SOUZA et al., 2008).

4.7.3 Transdutor

Utilizam-se na, rotina clínica, três tipos de transdutores: fone de superfície e fone de inserção para pesquisa do potencial evocado por condução aérea, e o vibrador para pesquisa do potencial evocado por condução óssea (HOOD, 1998).

4.7.4 Eletrodos

Para captar o sinal, atividade bioelétrica evocada, três eletrodos no mínimo são colocados na pele do paciente, que deve ser limpa com pasta abrasiva para remoção da camada de gordura, que funciona como isolante elétrico. Entre o eletrodo e a pele do paciente, deve-se aplicar pasta eletrolítica para diminuir a impedância de contato (HOOD, 1998). São utilizados esparadrapo ou micropore para fixação destes eletrodos na pele do paciente. Existem vários tipos de eletrodos descartáveis (mais onerosos) e não descartáveis, como os de ouro, que são inclusive utilizados na nossa rotina diária.

A colocação e a posição dos eletrodos é condição determinante para um exame de boa qualidade e registro do potencial evocado. São posicionados na posição cefálica de acordo com o potencial que se pretende registrar e segue-se o Sistema Internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos, que é determinado da seguinte forma: o eletrodo ativo é posicionado em Cz (vértex); eletrodo referência colocados nas mastóides esquerda e direita, M1 e M2, posição mais fácil de preparar a pele e fixar o eletrodo, ou no lóbulo da orelha esquerda e direita, A1 e A2, onde a atividade elétrica da musculatura retroauricular parece interferir menos, e eletrodo terra em qualquer lugar do corpo, mas comumente na fronte (HOOD, 1998).

Os eletrodos captam qualquer atividade elétrica de equipamentos nas proximidades dos fones de ouvido e outras atividades bioelétricas que não as auditivas, por exemplo muscular. Com o intuito de minimizar estas interferências, os fios dos eletrodos devem estar enrolados uns aos outros e o comprimento deve ser o menor possível (SOUZA et al., 2008).

4.7.5 Janela

Corresponde ao período após o início do estímulo em que haverá o registro elétrico das atividades captadas pelos eletrodos, ou tempo de análise. O tempo será medido em milissegundos e determinado pelo potencial que se deseja pesquisar (curta, média ou longa latência) (HOOD, 1998).

4.7.6 Amplificação

O sinal (potencial evocado) apresenta minúscula atividade elétrica, que ocorre ao mesmo tempo em que outras atividades elétricas encefálicas e musculares (ruído), que apresentam muito mais quantidade de energia elétrica. A amplificação diferencial é utilizada para melhorar a razão sinal-ruído (resposta-interferência). O ruído elétrico é percebido com a mesma fase pelos dois eletrodos e, como a amplificação se dá sobre a diferença de potencial entre os eletrodos, o ruído (interferência) acaba sendo anulado (na prática, apenas minimizado) (SOUZA et al., 2008).

Nos potenciais de longa latência e de maior amplitude, é necessário uma amplificação

de 10.000 (dez mil) vezes; nos de menor latência e amplitude, 100.000 (cem mil) vezes. Na eletrococleografia transtimpânica, é suficiente amplificação de 10.000 a 20.000 vezes (SOUZA et al., 2008).

4.7.7 Filtros

A função do filtro é retirar da análise as atividades elétricas indesejadas acima e abaixo de determinados limites de frequência, medida em Hz. Utilizamos o filtro passa-altas (as frequências abaixo do que queremos serão atenuadas) e passa-baixas (as frequências acima do que queremos serão atenuadas) (HOOD, 1998). Os filtros devem ser adequados a cada teste e a determinação de qual será utilizado deve ser padronizado.

Quando não há um bom aterramento, ou a impedância dos eletrodos se encontra elevada, ou existe a presença de aparelhos elétricos próximos ao local do exame e observamos a presença de interferência de rede elétrica, com ondas de 60 Hz, utiliza-se o filtro tipo *notch* (apenas uma faixa muito estreita em torno dos 60 Hz é atenuada).

4.7.8 Promediação do Sinal

A finalidade da promediação é atenuar a atividade elétrica de fundo (ruído) e salientar a de interesse para o teste (sinal), para tal o computador aplica média coerente de todos os registros pós estímulo, das atividades elétricas que ocorrem durante um período pré determinado (janela). O registro da atividade elétrica é repetido dezenas a milhares de vezes dependendo do tipo de potencial que se quer observar. O computador vai promediar algebricamente todos os registros. As atividades elétricas que ocorreram de forma sincrônica com o estímulo acústico (o potencial evocado) serão salientadas. Por outro lado, as atividades elétricas que ocorreram sem sincronismo com o estímulo, de forma aleatória (ruído), serão atenuadas. Quanto mais estímulos, melhores serão as respostas. Para os potenciais de latência precoce, é necessário entre 1000 a 4000 estímulos; para os potenciais de latência tardia, de 40 a 200 estímulos (SOUZA et al., 2008).

4.7.9 Intensidade

Outro fator que influencia diretamente no registro dos potenciais evocados auditivos é a intensidade do estímulo. Quando diminuimos a intensidade do estímulo apresentado no BAEP, obtemos potencial de menor amplitude e com latência das ondas maior. O aumento da latência acontece pela mudança no local de origem da atividade eletrofisiológica na cóclea (SOUZA et al., 2008).

O clique de forte intensidade ativa toda a cóclea de forma simultânea, porém a atividade gerada na base da cóclea, que é a região de transdução das frequências agudas, predomina na resposta global. As frequências agudas são ativadas antes das frequências graves, por isso a latência das ondas fica menor do que quando o clique é mais fraco e ativa áreas menos basais da cóclea (SOUZA et al., 2008).

Quando comparamos as respostas obtidas por meio de cliques com as respostas obtidas por *tone burst* de 500 a 1000 Hz em intensidades equivalentes, também observamos maior latência nestes últimos. Quanto mais grave a área da cóclea ativada, maior a latência (SOUZA et al., 2008).

Além disso, à medida que a intensidade de estimulação diminui, a amplitude da resposta diminui, em decorrência do número cada vez menor de fibras nervosas ativadas.

4.7.10 Polaridade

O estímulo clique possui três tipos de polaridade. Pode ser apresentado sempre na sua fase de condensação (positivo), sempre na sua fase de rarefação (negativo) ou com alternância sucessiva de fase (positivo e negativo). O tipo de polaridade utilizada terá influência nas latências das ondas registradas no BAEP. A latência da onda V difere de acordo com a polaridade empregada (HOOD, 1998).

O clique alternado no BAEP cancela o artefato elétrico gerado, por exemplo, pelo fone de superfície TDH 39, que dificulta visualizar a onda I (HOOD, 1998). Hoje em dia, com a utilização de fones com tubos de inserção (a transdução eletroacústica se dá distante dos eletrodos), este problema não ocorre. A polaridade simples passa a ser mais indicada quando o objetivo principal do exame é determinar a latência da onda V. A polaridade negativa

permite seu registro com maior clareza. A microfonia coclear também é melhor registrada com a polaridade simples. O exame deverá ser realizado com a mesma polaridade do estímulo com a qual se definiu o padrão de normalidade do seu equipamento.

4.7.11 Taxa de Apresentação

Quantas vezes o estímulo é apresentado por segundo vai ser definido dependendo do período refratário da estrutura neural que se quer pesquisar. Considera-se período refratário o período de polarização da estrutura na qual, se estimulada, não haverá resposta. Estruturas periféricas apresentam período refratário menor, assim a taxa de apresentação do estímulo pode ser mais rápida (por exemplo, 27,7 cliques / seg), comparando com estruturas centrais (1 clique / seg) (SOUZA et al., 2008).

4.7.12 Mascaramento

Na prática clínica, o mascaramento contralateral é o mais utilizado para assegurar que a orelha não testada não participe da resposta obtida. Não existe consenso na literatura quanto à necessidade do uso do mascaramento para evitar a estimulação da orelha contralateral. Recomenda-se que o mascaramento contralateral seja utilizado quando existir perda auditiva unilateral ou bilateral assimétrica com diferença maior ou igual a 50dB_{NA} entre elas. É utilizado o ruído branco (*white noise*) com uma intensidade, usualmente, 30dB menor que a intensidade do clique. Por exemplo, para clique em 90dB_{NA}, utiliza-se o ruído branco em 60dB_{NA} (SOUZA et al., 2008).

4.8 INDICAÇÕES DO BAEP

São algumas das principais indicações da utilização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico:

Diagnóstico da Surdez

Checagem dos Limiares Psicoacústicos

Diagnóstico de Lesões Retrococleares

Diagnóstico da Doença de Ménière

Topodiagnóstico da Síndrome Vestibular

Estadiamento do Coma e Diagnóstico de Morte Encefálica

Monitoramento do Tronco Encefálico em Cirurgia Cardíaca

4.9 CARACTERÍSTICAS DO BAEP NORMAL

Vários parâmetros podem ser examinados para determinar se o BAEP está normal.

4.9.1 Latência Absoluta das Ondas

O intervalo de tempo entre o início do estímulo e o pico da onda é determinado como latência da resposta. Esta latência é, mais precisamente, a latência absoluta do pico da onda. A unidade de medida da latência é milissegundos. A latência das ondas do BAEP é a mais confiável e robusta característica para interpretação do exame. Em indivíduos normais, a latência absoluta da onda I deve ocorrer aproximadamente a 1,6ms depois do início do estímulo; a onda III a 3,7ms e a onda V a 5,6ms para cliques apresentados a um nível de intensidade de 75dB acima do limiar auditivo normal. A latência do BAEP é muito consistente e reproduzível em indivíduos normais (HOOD, 1998).

4.9.2 Latência do Intervalo Interpicos

O tempo entre os picos no BAEP é referido como latência do intervalo interpicos, latência interondas ou latência interpicos. As latências interondas usadas na interpretação clínica do BAEP são aquelas para onda I a III, ondas III até V e ondas I até V. Os valores considerados normais são intervalo I-III: 1,60 a 2,35ms; III-V: 1,50 a 2,15ms e I-V: 3,5 a 4,28ms (HOOD, 1998).

4.9.3 Diferença de Latência Interaural

Considera-se a diferença interaural (orelha direita e esquerda) de latência da onda V normal quando apresenta valores até 0,3ms (HOOD, 1998).

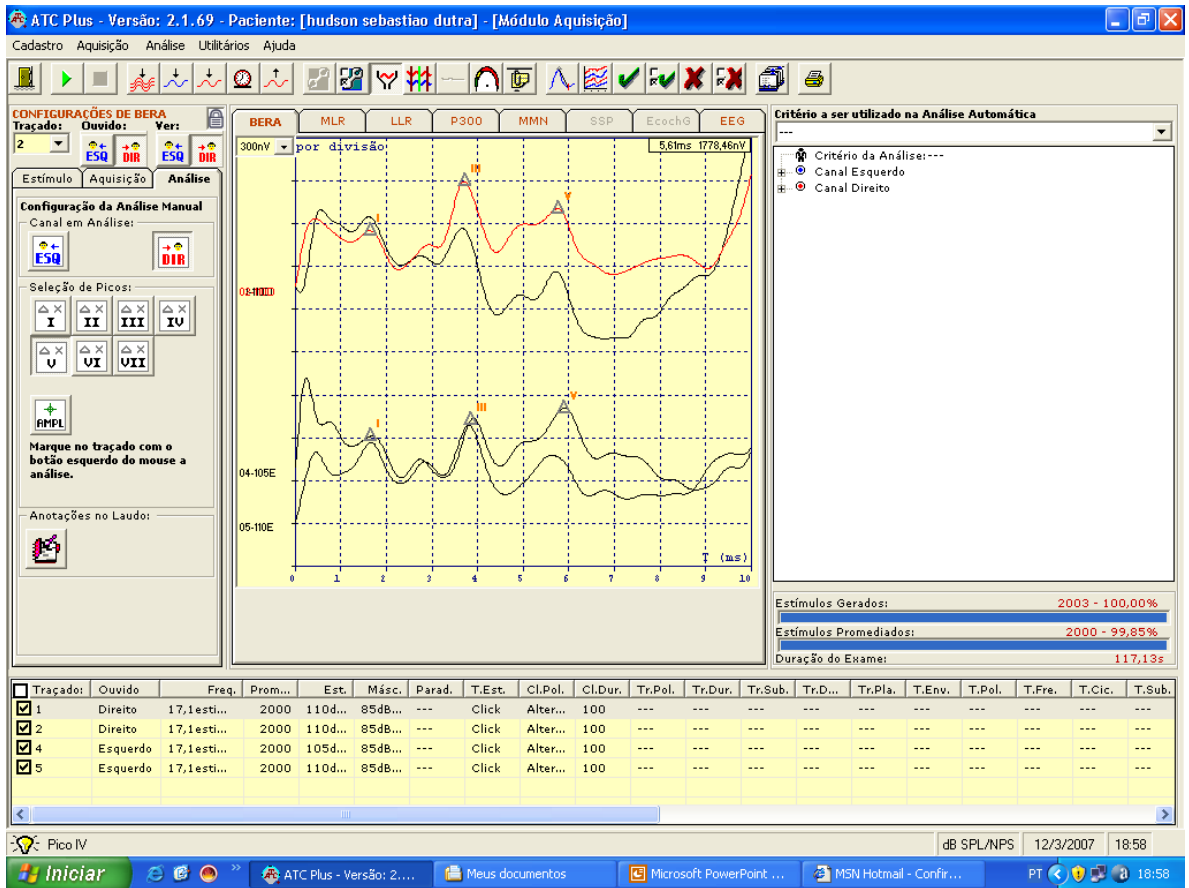


Figura 2 - Registro das ondas I, III e V para orelha direita e esquerda no BAEP de paciente normal.
Fonte: ATC PLUS 2.1

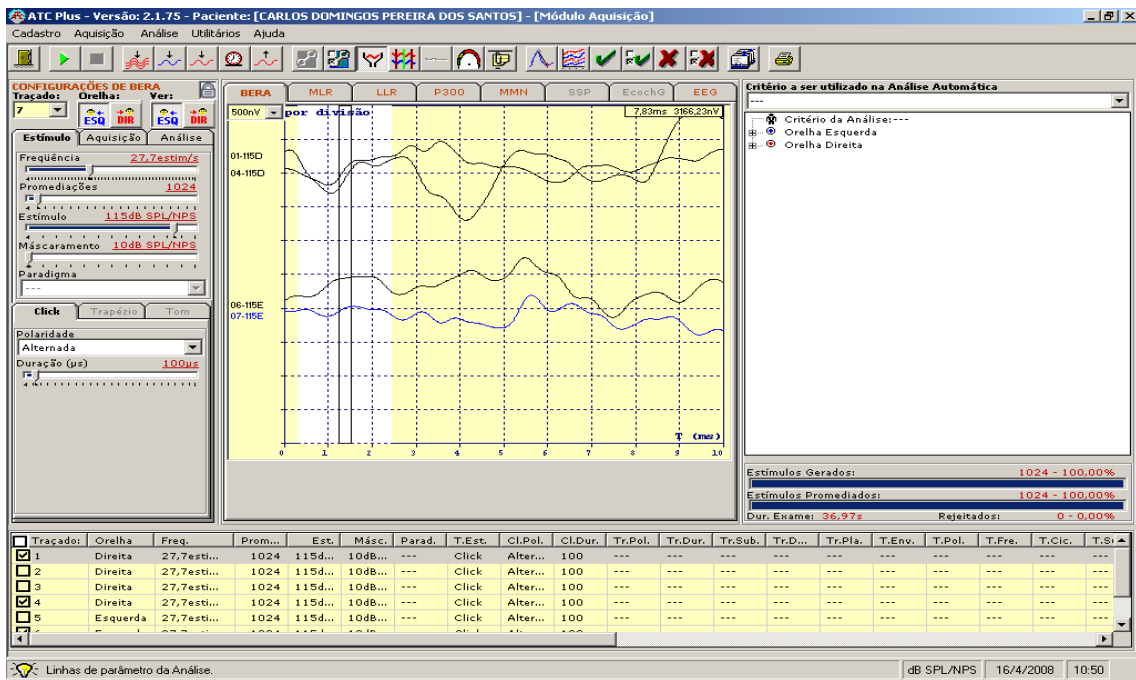


Figura 3- Dessincronismo das ondas, no registro de BAEP de paciente diabético.
Fonte: ATC PLUS 2.1

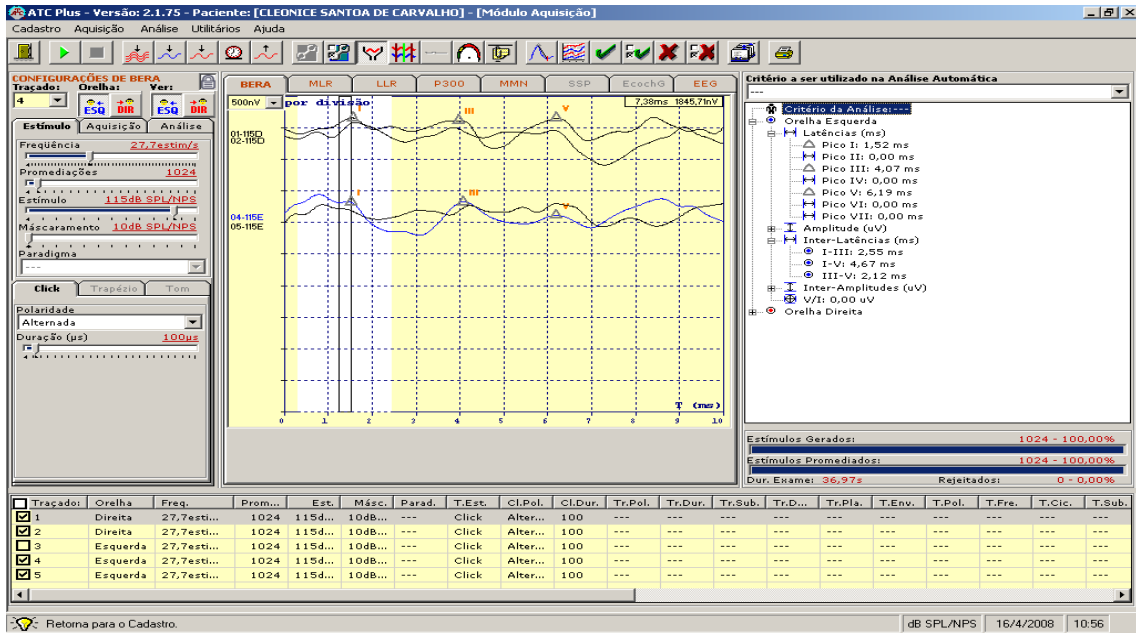


Figura 4- Aumento dos intervalos I-III e I-V no registro de BAEP de paciente diabético.
 Fonte: ATC PLUS 2.1

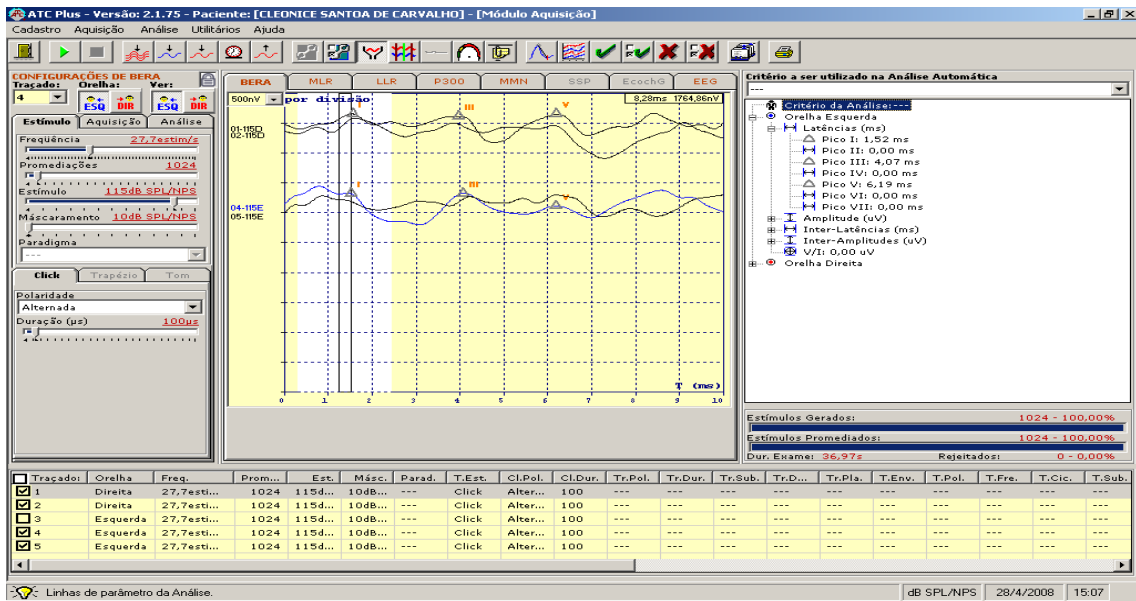


Figura 5- Aumento da latência da onda V no registro de BAEP de paciente diabético.
 Fonte: ATC PLUS 2.1

5 DIABETES E AUDIÇÃO

O Diabetes é uma desordem crônica do metabolismo de carboidrato o qual resulta de deficiência relativa ou absoluta de insulina. Os efeitos do Diabetes sobre os múltiplos sistemas de órgãos são bem documentados como a clássica nefropatia e retinopatia diabética, descritas rotineiramente. A perda auditiva relacionada com diabetes mellitus pode ser resultado de microangiopatia localizada na orelha interna, degeneração neural ou encefalopatia diabética, mas pode também ser devido a “desarranjo” no metabolismo da glicose e mecanismo associado com hiperatividade de radicais livres de oxigênio. Estas mudanças patológicas e distúrbios metabólicos podem resultar em desordem auditiva central e/ou retrococlear (LISOWSKA et al., 2001). Estudos sobre a relação entre diabetes mellitus e a função auditiva têm mostrado resultados variados. A possível relação entre Diabetes Mellitus e perda auditiva sensorineural tem sido estudada por mais de 126 anos (WACKYM et al., 1986). Desde os anos 1960, relatos na literatura são controversos sobre a discussão pertinente à existência de perda auditiva em pacientes com Diabetes (Carmen et al., 1998). O achado mais frequente é uma perda sensorineural nas frequências agudas e a anormalidade mais comum na resposta do potencial evocado auditivo é um prolongamento ou alentecimento da latência das ondas I, III e V. Apesar de as complicações do Diabetes terem sido associadas com vários fatores como controle deficiente da doença e tempo decorrido desde que o diabetes foi diagnosticado, a influência destes fatores sobre a função auditiva ainda não está bem compreendida (DIAZ DE LEON et al., 2005). Estudos comparativos da função auditiva levando em conta o controle da glicose sanguínea e outras complicações da doença são controversas. Conforme já foi dito anteriormente, numerosos autores têm hipotetizado sobre o sítio e a natureza da lesão responsável pela perda auditiva. A lesão tem sido descrita como microangiopática ou neuropática, refletindo a natureza patológica do Diabetes Mellitus. Se a neuropatia é secundária a múltiplas lesões vasculares ou a distúrbios metabólicos ainda não está completamente esclarecido.

Apesar de os resultados serem controversos, muitos autores consideram a

microangiopatia da orelha interna como mecanismo patogênico responsável pela perda auditiva encontrada em alguns pacientes com Diabetes Mellitus. Os capilares do saco endolinfático são fenestrados e são extremamente permeáveis a fluidos, íons e macromoléculas. É bem conhecido que a mobilidade dos macrófagos e seu potencial para fagocitose diminui em pacientes diabéticos. Alguns autores avaliaram o engrossamento dos vasos na estria vascular, membrana basilar, modíolo, canal auditivo interno e saco endolinfático (WACKYM et al., 1986).

Wackym et al., (1986) sugere que a perda auditiva sensorineural do diabético resulta de envolvimento microangiopático do saco endolinfático e/ou vasos da membrana basilar. O envolvimento vascular da membrana basilar estava associada com significativa perda auditiva e uma porcentagem significativamente baixa da população normal de células ciliadas, possivelmente refletindo a importância deste sistema vascular para a função das células ciliadas.

Enfim, o efeito de diferentes variáveis como duração do Diabetes, controle da glicemia sanguínea e presença de dano no órgão final sobre a perda auditiva e o aparecimento de complicações decorrentes do Diabetes não foi ainda elucidado, apesar dos vários estudos neste tópico. Parte da dificuldade em identificar os efeitos do Diabetes sobre a audição é a presença de comorbidades, como hipertensão e aterosclerose as quais podem potencialmente afetar a audição (KAKARLAPUDI et al., 2003).

Sabidamente, algumas patologias como hipertensão, dislipidemia, diabetes ou lesões isquêmicas geram alterações ou na velocidade ou na intensidade com que os impulsos elétricos ocorrem da cóclea até o Sistema Nervoso Central (PEREIRA et al., 2000).

As alterações cocleares causadas pelos distúrbios da glicemia têm sido assunto de interesse de vários trabalhos. Alguns estudos apontam a possibilidade de alterações sub-clínicas precoces das vias aferentes a nível central, como por exemplo a auditiva. Tais alterações apresentam-se independentemente do aparecimento de lesões periféricas ou de outros órgãos alvo tais como retina ou rim (BULLER et al., 1988; COMI, 1997; DIAZ DE LEON et al., 2005; PARVING et al., 1990; UZURU et al., 2006).

As alterações no Sistema Nervoso Central são mais frequentes em pacientes com

neuropatia periférica, porém os potenciais evocados podem encontrar-se anormais em pacientes sem neuropatia periférica (COMI, 1997). É possível encontrar alterações nos potenciais evocados em fases precoces da evolução do Diabetes (UZURU et al., 2006) sem que o paciente apresente ainda quaisquer queixas ou sintomas.

Outros trabalhos sugerem que estas alterações no Sistema Nervoso Central estão mais relacionadas com a duração do Diabetes e nível de hipoglicemia que com o nível de hiperglicemia ou controle metabólico (SEIDL et al., 1996; DOLU et al., 2003).

Existe estudo demonstrando que o acometimento auditivo no paciente diabético aparece de forma evidente depois da primeira década de evolução (CELIK et al., 1996).

A neuropatia auditiva refere-se à alteração nos potenciais evocados do tronco encefálico com emissões otoacústicas (EOA) normais. Este distúrbio causa uma alteração na discriminação desproporcional ao resultado na audiometria tonal (SPINELLI et al., 2001). O perfil eletrofisiológico resultante é classicamente retrococlear, mas o sítio exato de origem e o mecanismo patológico envolvido ainda não foi determinado (RANCE et al., 2005). Para o diagnóstico de neuropatia auditiva, se faz necessária avaliação conjunta com potencial evocado auditivo de tronco encefálico (BAEP) e EOA (KIRKIM et al., 2005).

6 PACIENTES E MÉTODOS

6.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF), no serviço de Otorrinolaringologia, 5º andar e térreo, na Rua Marquês de Paraná, 303 da cidade de Niterói, Rio de Janeiro. Tel: 2629-9160.

6.2 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, com diabéticos do tipo 2, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 60 anos, comparados com não diabéticos pareados por sexo e idade.

6.3 APROVAÇÃO

O trabalho, que foi conduzido no setor de otoneurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina em 09 de novembro de 2007 (CEP CMM/HUAP nº 149/07).

6.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população alvo foi formada pelos pacientes que são atendidos na Policlínica de Especialidades Sylvio Picanço da Prefeitura de Niterói em nível primário de atendimento. A população estimada foi de 60 pacientes, divididos em 2 grupos de 30 pacientes diabéticos do tipo 2 e 30 controles sem diabetes, ambos sem queixas auditivas e pareados por idade e sexo.

6.5 AMOSTRAGEM

Os pacientes foram recrutados aleatoriamente, através de ligações telefônicas, a partir de lista de pacientes com diabetes do tipo 2 acompanhados no serviço de endocrinologia da

Prefeitura de Niterói - RJ. Os sujeitos foram convidados a participar do trabalho e submetidos aos exames laboratoriais (glicemia de jejum, lipidograma), avaliação auditiva (audiometria tonal e vocal) e avaliação eletrofisiológica (BAEP), não sem antes preencherem Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

6.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados pacientes para formarem o grupo de casos:

- Pacientes com diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus tipo 2;
- Ambos os sexos;
- Limiar auditivo menor que 60dB_{NA} em todas as frequências;

Os participantes do grupo de controle foram vizinhos dos casos sem Diabetes Mellitus e pareados por idade e sexo com os participantes do grupo de casos. Foi solicitado a cada caso que indicasse vizinho não diabético com as mesmas características demográficas.

6.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Portador de patologia otológica prévia: orelha externa, média ou interna;
- Presença de sinais ou sintomas de lesão à orelha interna por trauma acústico, cirurgia otológica, ototoxicidade ou outra causa externa conhecida;
- Presença de malformações craniofaciais;
- História de surdez congênita;
- Presença de fatores de risco para perda auditiva (nível de pressão sonora elevada).

6.8 CASUÍSTICA

Foram avaliados 60 sujeitos e divididos em 2 grupos. O grupo 1 constou de 30 pacientes diabéticos do tipo 2, de ambos os sexos, pareados por idade, sem queixas ou sintomas auditivos, com audiometria próxima do normal (limiar auditivo normal considerado igual a 25dB_{NA}), sem fatores de risco conhecidos para surdez e sem complicações decorrentes do diabetes. Foi denominado grupo de casos. O grupo 2, denominado grupo controle, foi

composto por 30 sujeitos não diabéticos, de ambos os sexos, pareados por idade, sem queixas ou sintomas auditivos e sem fatores de risco para surdez.

6.9 MÉTODO

Os 60 sujeitos do estudo foram inicialmente entrevistados por meio de questionário elaborado pela pesquisadora, contendo dados pessoais e histórico clínico com informações sobre o início da doença, medicações em uso, história patológica pregressa, entre outras (Apêndice B).

Assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, que foi lido para cada um dos participantes explicando que os exames não representavam risco para a saúde e ainda que os dados do trabalho seriam utilizados para pesquisa. Com o Termo de Consentimento (Apêndice A) era permitida a realização de exames laboratoriais (glicemia de jejum, lipidograma), exame audiológico (audiometria tonal e vocal) e avaliação eletrofisiológica (BAEP).

Todos os participantes do estudo foram submetidos a exame clínico otorrinolaringológico, onde verificou-se a integridade da orelha externa e média, por meio de otoscópio da marca Heine.

Para a avaliação auditiva, utilizou-se o audiômetro Sibelmec AC 750 D, cabine acústica, fones externos com estímulo monotonal nas frequências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz, pesquisando separadamente cada orelha e devendo contar com a colaboração ativa do paciente para se obter o limiar auditivo seletivo em cada frequência.

Para o registro do BAEP utilizou-se o equipamento Contronic ATC Plus versão 2.1, que consiste de um computador, um gerador de estímulos acústicos, um pré-amplificador onde são conectados os eletrodos e fones tipo externos. O registro foi obtido com o paciente deitado, acordado, em ambiente silencioso, utilizando fones externos tipo TDH-39, eletrodos de superfície colocados no vértex e região mastóidea bilateral e fixos com pasta eletrolítica. Para esta avaliação, o estímulo sonoro utilizado, emitido na intensidade de 115 dB SPL, consistiu em cliques com 100 μ s de duração, polaridade alternada, à taxa de 27,7Hz,

promediação de 1024 épocas pós-estímulo, mascaramento contralateral e o sinal coletado foi filtrado entre 100 e 5000Hz. Foram realizados dois registros, no mínimo, para cada orelha, verificando assim a reprodutibilidade dos traçados e confirmando a presença ou ausência das ondas. A avaliação eletrofisiológica referiu-se aos valores de latência das ondas I, III e V do BAEP, bem como aos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V para ambas as orelhas. A coleta de dados pessoais do voluntário foi realizada em formulário próprio, no qual constam informações sobre identificação do paciente, história clínica e registros audiológicos e eletrofisiológicos.

Os resultados das avaliações eletrofisiológicas foram classificados como normais ou alterados para cada uma das orelhas de cada um dos participantes.

Na avaliação auditiva, foi considerado normoacusia, quando os limiares auditivos encontravam-se em 25dBNA ou menor nas frequências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000Hz. O padrão de normalidade para o BAEP, foram os valores propostos por Hood (1998) descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Padrão de normalidade dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, em milissegundos

OndaI(ms)	OndaIII(ms)	OndaV(ms)	IntervaloI-III	IntervaloI-V	IntervaloIII-V
1,55 a 1,87	3,8 a 4,07	4,6 a 6,05	1,60 a 2,35	3,5 a 4,28	1,50 a 2,15

Fonte: HOOD (1998)

Foram considerados alterados os resultados que não estivessem de acordo com os padrões descritos no quadro 1.

O processamento de dados incluiu elaboração de tabelas com as variáveis estudadas e digitação dos dados no programa Excel (Microsoft Office). O resultado da análise dos dados foi obtido por meio de programa estatístico (SPlus versão 8.0), que utilizou o teste Wilcoxon e correlação de Spearman, já que os dados não apresentaram distribuição normal tendo sido empregado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

7 RESULTADOS

No grupo de diabéticos do tipo 2, 16 pacientes eram do sexo feminino (53,3%) e 14 do sexo masculino (46,7%) (Gráfico 1), com idade que variou de 42 a 60 anos (média de 54,4 anos). No grupo de não diabéticos, 17 (56,6%) foram do sexo feminino e 13 (43,3%) do sexo masculino, com idade entre 43 e 60 anos e com média de 50,5 anos. O nível de glicemia entre os diabéticos distribuiu-se entre o mínimo de 67,2 e o máximo de 290mg/dl, com média de 158,5mg/dl. No grupo de não diabéticos, a glicemia ficou entre 72 e 99mg/dl, com 85,7mg/dl de média (Gráfico 2). Dos 30 pacientes diabéticos, 12 eram insulino-dependentes e 18 eram tratados com hipoglicemiante oral. O tempo de diagnóstico do Diabetes, no momento da realização do estudo, teve mínimo de 6 meses e máximo de 30 anos, com média de 10 anos de duração da doença. Onze dos 30 diabéticos tinham mais de 10 anos de doença, dezessete tinham menos de 10 anos de Diabetes e dois tinham tempo de Diabetes igual a 10 anos.



Gráfico 1 - Distribuição por sexo dos pacientes diabéticos e não diabéticos.

Fonte: A pesquisadora

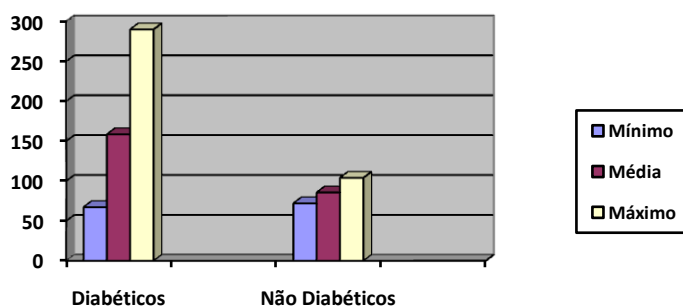


Gráfico 2 - Distribuição da glicemia entre diabéticos e não diabéticos.

Fonte: A pesquisadora

Todos os participantes do estudo, diabéticos e não diabéticos, apresentaram exame clínico otorrinolaringológico dentro do normal, sem sinais ou sintomas de doença nas orelhas externa e média.

Ser do sexo feminino ou masculino, pela análise dos dados, não teve associação estatisticamente significativa com a ocorrência de resultado alterado no BAEP. Ficou evidenciada, por meio de avaliação audiométrica, uma piora nos limiares auditivos direito e esquerdo dos diabéticos em relação aos não diabéticos, pelo teste de Wilcoxon, com valor-p de 0,01 e 0,001 respectivamente (Tabela 1). A ocorrência de alteração no limiar auditivo com base no potencial evocado auditivo foi significativamente maior nos sujeitos diabéticos que nos não diabéticos, em ambas orelhas (direita: valor-p = 0,03; esquerda: valor-p = 0,007, pelo teste de Wilcoxon).

Tabela 1 - Comparação da média dos limiares auditivos direito e esquerdo, em dB_{NA} , para o grupo de diabéticos e não diabéticos.

GRUPO	LAD	LAE
Diabéticos	23,13 dB_{NA}	24,2 dB_{NA}
Não Diabéticos	18,5 dB_{NA}	17,07 dB_{NA}
Valor-p	0,01	0,001

Fonte: A pesquisadora

O resumo com o máximo, mínimo e média das latências das ondas I, III, V e intervalos interpicos I-III, I-V e III-V para orelhas direita e esquerda estão descritos na Tabela 2, onde se nota ligeiro aumento nos diabéticos com relação aos não diabéticos.

Tabela 2 - Comparação dos valores das latências absolutas das ondas I, III e V e dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos com mínimo, máximo, média e desvio-padrão, entre as orelhas direita e esquerda no BAEP, para o grupo de diabéticos e não diabéticos.

Ondas	Orelha	Latências (ms)	Valor-p
-------	--------	----------------	---------

		Diabéticos				Não Diabéticos				
		Min.	Média	Máx.	d.p.	Min.	Média	Máx.	d.p.	
I	Direita	1.22	1.53	1.82	0.12	1.37	1.51	1.62	0.07	0.7
	Esquerda	1.32	1.52	1.82	0.11	1.35	1.51	1.72	0.09	0.8
III	Direita	3.62	3.79	4.12	0.12	3.46	3.71	4.02	0.1	0.04*
	Esquerda	3.44	3.81	4.15	0.14	3.52	3.74	4.04	0.12	0.04*
V	Direita	5.18	5.67	6.19	0.23	5.23	5.57	5.89	0.18	0.05
	Esquerda	5.21	5.71	6.19	0.21	5.26	5.60	6.06	0.18	0.02*
I-III	Direita	2.07	2.26	2.55	0.13	1.95	2.19	2.57	0.13	0.06
	Esquerda	2.07	2.27	2.55	0.13	1.94	2.22	2.45	0.11	0.3
I-V	Direita	3.71	4.13	4.64	0.22	3.24	4.02	4.49	0.22	0.11
	Esquerda	3.76	4.17	4.67	0.21	3.81	4.08	4.46	0.17	0.05
III-V	Direita	1.44	1.87	2.22	0.18	1.69	1.86	2.12	0.11	0.2
	Esquerda	1.34	1.90	2.17	0.21	1.64	1.86	2.17	0.13	0.05

Fonte: A pesquisadora

Foi realizada análise (qui quadrado) comparando as alterações no BAEP nos dois grupos, sendo que, nos diabéticos, a proporção de sujeitos com resultados alterados foi significativamente maior que nos não diabéticos (valor-p = 0,005: 70% vs. 23% respectivamente) (Tabela 3 e Gráfico 3).

Tabela 3 - Distribuição de resultados normais e alterados no BAEP, no grupo de Não Diabéticos e Diabéticos (valor-p 0,005) (qui quadrado).

BAEP	Não Diabéticos	Diabéticos
Alterado	7 (23,3%)	21 (70%)
Normal	23 (76,6%)	9 (30%)

Fonte: A pesquisadora

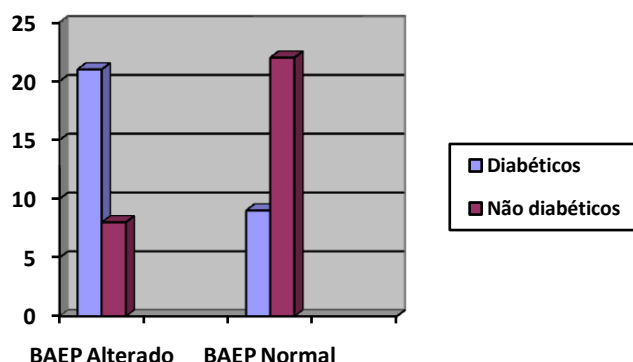


Gráfico 3 - Distribuição de diabéticos e não diabéticos com alteração no BAEP.

Fonte: A pesquisadora

Na avaliação eletrofisiológica, encontramos aumento dos intervalos I-III e I-V em 5 pacientes diabéticos; aumento do intervalo I-V em 3 diabéticos; aumento do intervalo I-III em 2 pacientes; ausência de onda I em 10 pacientes diabéticos e dessincronismo em apenas 1 paciente. No grupo de não diabéticos, 2 tiveram aumento do intervalo I-III, 3 apresentaram aumento do intervalo I-V e 2 ausência de onda I (Tabela 4).

Tabela 4 -Distribuição dos tipos de alterações encontradas no BAEP para o grupo de Não Diabéticos e Diabéticos.

ALTERAÇÕES	NÃO DIABÉTICOS	DIABÉTICOS
Dessincronismo	–	1 (5%)
Ausência da onda I	2 (29%)	10 (43%)
Intervalo I-III e I-V	–	5 (24%)
Intervalo I-III	3 (43%)	2 (19%)
Intervalo I-V	2 (29%)	3 (10%)

Fonte: A pesquisadora

Ao relacionar os resultados eletrofisiológicos do BAEP com o fato de ser ou não ser diabético, por meio do teste de Wilcoxon, encontrou-se diferença estatisticamente significativa na latência da onda III para orelha direita e esquerda (valor-p de 0,04) e na latência da onda V esquerda (valor-p = 0,02). Não houve diferença estatisticamente significativa nos intervalos I-III, I-V e III-V (Tabela 2).

Com base no teste de correlação de Spearman (Tabelas 5,6,7), considerando-se apenas o grupo de diabéticos, sobre os resultados alterados no BAEP, tempo de diagnóstico da doença, glicemia e limiares auditivos direito e esquerdo, apenas se obteve correlação significativa entre limiar auditivo direito e latência absoluta da onda III (valor-p = 0,03), bem como entre limiar auditivo esquerdo e latência absoluta da onda V (valor-p = 0,01) (Tabela 7). Ao realizar o teste de Wilcoxon, apenas no grupo de diabéticos, não se obteve qualquer alteração significativa no potencial evocado auditivo com base nos fatores glicemia (valor-p = 0,6), tempo de diagnóstico do Diabetes (valor-p = 0,7) e limiar auditivo direito e esquerdo (valor-p = 0,4 e valor-p = 0,5) (Tabela 8).

Tabela 5 - Correlação de Spearman entre duração do diabetes e latência das ondas.

Duração do Diabetes	Onda III Direita	Coef.correlação= -0,04	Valor-p= 0,8
	Onda III Esquerda	Coef.correlação= 0,18	Valor-p=0,3
	Onda V Esquerda	Coef.correlação= -0,07	Valor-p=0,7

Fonte: A pesquisadora

Tabela 6 - Correlação de Spearman entre glicemia e latência das ondas.

Glicemia	Onda III Direita	Coef.correlação= 0,11	Valor-p=0,4
	Onda III Direita	Coef.correlação= 0,16	Valor-p=0,2
	Onda V Esquerda	Coef.correlação= 0,13	Valor-p=0,3

Fonte: A pesquisadora

Tabela 7 - Correlação de Spearman entre limiar auditivo e latência das ondas.

Limiar Auditivo Direito	Onda III Direita	Coef.correlação= 0,28	Valor-p=0,03
Limiar Auditivo Direito	Onda III Esquerda	Coef.correlação= 0,23	Valor-p=0,07
Limiar Auditivo Esquerda	Onda V Esquerda	Coef.correlação= 0,31	Valor-p=0,01

Fonte: A pesquisadora

Ao realizar o teste de Wilcoxon, apenas no grupo de diabéticos, não se obteve qualquer alteração significativa no potencial evocado auditivo com base nos fatores glicemia, tempo de diagnóstico do diabetes e limiar auditivo direito e esquerdo.

Tabela 8 - Relação entre BAEP alterado com duração do Diabetes, glicemia e limiar auditivo direito e esquerdo (teste de Wilcoxon).

Duração do Diabetes	BAEP alterado	Valor-p=0,7
Glicemia	BAEP alterado	Valor-p=0,6
Limiar auditivo direito	BAEP alterado	Valor-p=0,4
Limiar auditivo esquerdo	BAEP alterado	Valor-p=0,5

Fonte: A pesquisadora

8 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que os diabéticos do tipo 2 apresentaram piora no limiar auditivo com diferença estatisticamente significativa quando comparados com sujeitos não diabéticos pareados por idade e sexo.

Alguns trabalhos anteriores (PARVING et al., 1990; BAYAZIT et al., 2000; BULLER et al., 1998; BAYAZIT et al., 2000), não encontraram diferença estatística entre o limiar auditivo dos pacientes diabéticos comparando com a população normal, o que não está de acordo com a nossa avaliação e com outros pesquisadores (WACKYM et al., 1986; DIAZ DE LEON et al., 2005; KAKARLAPUDI et al., 2003; CULLEN et al., 1993).

Kakarlapudi et al., analisaram, em 2003, mais de mil prontuários de diabéticos que tinham realizado avaliação auditiva e, comparando com a população sem diabetes que também tinha sido avaliada com audiometria, verificou que a prevalência de perda auditiva foi estatisticamente significativa naqueles.

O nosso trabalho demonstrou que as alterações no potencial evocado auditivo de curta latência de tronco cerebral dos diabéticos foram mais frequentes e nestes encontrou-se aumento na latência de todas as ondas registradas (I, III e V) e aumento dos intervalos interpicos (I-III e I-V). Porém, somente alcançaram significância estatística, a latência absoluta das ondas III para orelha direita e esquerda e latência absoluta da onda V para orelha esquerda. De acordo com esta avaliação, a proporção de diabéticos com resultados alterados foi significativamente maior.

Buller et al., (1988), encontraram aumento da latência das ondas I, III e V e do intervalo interpico I-V nos diabéticos, sugerindo presença de neuropatia central a partir do nervo coclear (onda I) até tronco cerebral (ondas III e V), o que vai de encontro com este estudo que encontrou alteração não somente no segmento central como também na via auditiva periférica. Aqueles autores também demonstraram que não existia relação entre prejuízo no potencial evocado auditivo e nível de glicemia ou controle do Diabetes. Estes dados corroboram a nossa pesquisa. Correlacionando os resultados alterados no BAEP com glicemia, duração do diabetes e limiar auditivo direito e esquerdo, apenas obteve-se diferença significativamente estatística o limiar auditivo direito e latência da onda III e limiar auditivo esquerdo e latência da onda V, entretanto com baixo coeficiente de correlação. Também não

foi encontrado significância estatística ao realizar-se o teste de Wilcoxon com BAEP alterado e glicemia, tempo de diagnóstico do diabetes e limiar auditivo.

Pozzessere et al. (1988), acharam aumento da latência da onda I em diabéticos, comparando com a população sem diabetes, e confirmaram o envolvimento de estruturas periféricas durante a doença.

Uzum et al. (2006), avaliaram 36 pacientes com diabetes do tipo 1 e concluíram que as alterações eletrofisiológicas centrais não estavam relacionadas com o sexo, idade ou controle metabólico, mas sim com duração da doença, e encontraram ainda aumento da latência da onda V e do intervalo interpico I-V, sugerindo que os diabéticos têm BAEP alterado nos segmentos centrais.

Em concordância, Bayazit et al. (2000), demonstraram aumento da latência das ondas I a V, comparando diabéticos com complicações (retinopatia e nefropatia) e sem complicações, além de aumento no intervalo interpicos I-III e I-V nos diabéticos com retinopatia, e concluíram que o nervo coclear bem como estruturas do tronco cerebral baixo, incluindo o núcleo coclear, são os sítios mais severamente afetados.

Os aumentos na latência das ondas e nos intervalos interpicos poderiam ser explicados por algumas das teorias publicadas sobre a etiologia do dano à orelha interna nos diabéticos. Observações histopatológicas têm demonstrado um número de mudanças: engrossamento da parede dos capilares na estria vascular, hemorragias endolinfáticas e perilinfáticas, diminuição do número de fibras nervosas na lâmina espiral, mudanças degenerativas no órgão de corti e redução das células ciliadas externas (LISOWSKA et al., 2001). Outra explicação poderia ser a muito precoce influência dos distúrbios metabólicos nos diabéticos sobre a função das células ciliadas do órgão de corti. É possível que o prejuízo na função seja causada principalmente pela síntese excessiva de radicais livres de oxigênio resultante do processo de glicólise não enzimática e sua influência tóxica, e não diretamente pelas alterações microvasculares que ocorrem mais tardiamente (LISOWSKA et al., 2001).

Poderia-se supor então, que as alterações encontradas no BAEP dos diabéticos sejam decorrentes de disfunção no metabolismo, inerentes a doença e independentes do nível e

controle glicêmico, tempo de diagnóstico da doença e limiar auditivo.

Diaz de Leon et al. (2005), avaliaram 94 pacientes com diabetes do tipo 2 e encontraram perda auditiva em 50, quando apenas 6 pacientes tinham queixas auditivas, o que está de acordo com o nosso trabalho em relação à característica sub-clínica da alteração no diabético. Porém, aqueles autores observaram que o prejuízo na função auditiva estava relacionado com o tempo de diagnóstico da doença, fato este não observado em nossos pacientes. Parving et al., em 1990, examinaram 20 pacientes com microangiopatia diabética e tempo médio de 26 anos de doença e 19 diabéticos sem microangiopatia e tempo médio de doença de 2 anos e, após correção para idade e sexo, concluíram que tanto os pacientes com Diabetes por longo tempo quanto os diabéticos com curto tempo de doença apresentavam BAEP alterado. Alguns achados da nossa investigação são corroborados por outros autores, que também demonstraram que a alteração eletrofisiológica não está relacionada com a duração da doença (PARVING et al., 1990; BAYAZIT et al., 2000; BULLER et al., 1998; BAYAZIT et al., 2000). Segundo Weng et al., (2005), que avaliou por meio de testes audiométricos, prontuários médicos de pacientes diabéticos atendidos num determinado hospital no período de 1984 a 2003, a correlação entre a duração do Diabetes e o nível de perda auditiva, não é consistente. Diferenças metodológicas podem explicar ou aumentar a compreensão da controvérsia que existe sobre nível glicêmico e duração do Diabetes relacionado com a função da via auditiva (VERMAN, 1984). Este autor não achou anormalidades no BAEP de 22 pacientes insulino-dependentes e concluiu que a via central não está envolvida pelo menos no início da doença.

De España et al., em 1995, concordaram que os distúrbios encontrados nas orelhas dos diabéticos poderiam estar relacionados com desordens metabólicas, especialmente aquelas relacionadas com o metabolismo de carboidratos, porém não consideraram a perda auditiva uma característica do paciente com Diabetes. Os autores concluíram que a perda auditiva, quando presente, poderia ser atribuída ao efeito do Diabetes sobre a idade relacionada ao prejuízo da função da orelha interna (DE ESPAÑA et al., 1995).

Segundo Ravi et al., (1996), a gordura nos diabéticos poderia se soltar dos tecidos para entrar na corrente sanguínea e causar embolismo gorduroso. Neuropatia, angiopatia e a combinação dos dois poderiam ser a patologia básica da perda auditiva em Diabetes.

Distúrbios na microcirculação da cóclea pode ser um proeminente fator etiológico. Isquemia do oitavo par, secundária a envolvimento de pequenos vasos intraneurais, poderia ser a etiologia em alguns pacientes diabéticos (RAVI et al., 1996). O mecanismo patogênico, porém, continua obscuro e, por intermédio do presente estudo, não pudemos alcançar conclusão definitiva.

Na nossa avaliação, os resultados demonstraram que existe associação entre ser diabético e ter alteração no potencial evocado auditivo de curta latência de tronco cerebral, alterações estas, por sua vez, sub-clínicas. Por meio da análise estatística, observou-se que não existe correlação entre nível glicêmico, tempo de diagnóstico do Diabetes e limiar auditivo com resultado alterado no BAEP, entre os pacientes com Diabetes do tipo 2. Existe, sim, diferença estatisticamente significativa entre o limiar da audição do diabético comparando com o limiar do paciente não diabético. O BAEP demonstrou ser, como já sugerido em vários trabalhos, exame não invasivo e objetivo para investigação de alterações sub-clínicas nos pacientes com Diabetes (SEIDL et al., 1996). O BAEP é usado para examinar a descarga sincrônica de fibras na via auditiva e identificar a presença de atividade neural anormal (KEHRLE et al., 2008). O estudo do potencial evocado auditivo de curta latência, pode ajudar no diagnóstico de desordens sub-clínicas da função do trato auditivo, determinar o nível do prejuízo e controlar a dinâmica da função auditiva (KOLLER, 2004). Segundo Bax et al., (1995), a contínua evolução das técnicas neurofisiológicas, ajuda a detectar até mesmo alterações latentes, incluindo aquelas no Sistema Nervoso Central. Por meio do BAEP, mudanças no potencial evocado auditivo podem ser detectadas entre os pacientes assintomáticos e poderiam funcionar como alerta para sintomas futuros.

9 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que a proporção de diabéticos do tipo 2, sem complicações e queixas auditivas, com alterações na latência das ondas e intervalos interpicos foi maior quando comparados aos não diabéticos.

De acordo com este trabalho não houve correlação entre as alterações no BAEP e glicemia, duração do diabetes e limiar auditivo.

A partir destes resultados, o BAEP é um método de avaliação útil para detectar alterações eletrofisiológicas precoces na via auditiva dos diabéticos.

Estes pacientes poderiam ser monitorados e acompanhados para o aparecimento de novas alterações.

REFERÊNCIAS

- Almeida ER, Silveira JAM, Botugan O. Curso de Potenciais Evocados Auditivos - Faculdade de Medicina da U.S.P. 1997 junho.
- Aquino AMCM. Processamento auditivo-Eletrofisiologia e psicoacústica, São Paulo: Ed Lovise; 2002.
- Baez-Martin MM, CABRERA-Abreu I. Potencial Evocado auditivo de média latencia. *Rev. De Neurologia* 2003; 37:579-586.
- Bayazit Y, Bekir N, Güngör K, Kepekçi Y, Mumbuç S, Kanlıkama M. The predictive value of auditory brainstem responses for diabetic retinopathy. *Auris Nasus Larynx*. 2000 September; 27:219-222.
- Bayazit Y, Yilmaz M, Kepekçi Y, Mumbuç S, Kanlikama M. Use of the auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus. *Journal of the neurological sciences*. 2000 August; 181:29-32.
- Bax G, Lelli S, Grandis U, Cospite AM, Paolo M, Fedele D. Early involvement of Central Nervous System in Type I Diabetic patients. *Diabetes Care*. 1995 April; 18(4):559-562.
- Buller N, Shvili Y, Laurian N, Laurian L, Zohar Y. Delayed brainstem auditory evoked responses in diabetic patients. *The journal of laryngology and otology*. 1988 October; 102:857-860.
- Carmen RE, Svihovec D, Gocka EF, Ermshar CB, Gay GC, Vanore JF, House LR. Audiometric configuration as a reflection of Diabetes. *The American Journal of Otology*. 1988 july; 9(4):327-333.
- Celik O, Yalcin S, Celebi H, Ozturk A. Hearing loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx*. 1996; 23:127-32.
- Chiappa KH. Principles of Evoked potentials. In Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Comi G. Evoked potentials in diabetes mellitus. *Clin Neuroscience*. 1997; 4(6):374-9.
- Cullen JR, Cinnamon MJ. Hearing loss in diabetics. *The journal of laryngology and otology*. 1993 March; 107:179-182.
- De España R, Biurrun O, Lorente J, Traserra J et al. Hearing and Diabetes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1995 March; 57:325-327.
- Diaz de Leon Morales LV, Jauregui-Renaud K, Garay-sevilla ME, Hernandez-prado J, Malacara-Hernandez JM. Auditory impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2005 Sept-Oct; 36(5):507-510.
- Dolu H, ULAS UH, et al. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by

- multimodal evoked potentials. *Acta Neurology Belg.* 2003 Dec; 103(4):206-11.
- Hood LJ. *Clinical Applications of the Auditory Brainstem Responses*. San Diego, Singular Publishing Group, 1998.
- Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The Effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology.* 2003; 24(3):382-386.
- Kehrle HM, Granjeiro RC, Sampaio ALL, Bezerra R, Almeida VF, Oliveira CA. Comparison of Auditory Brainstem Response Results in Normal-Hearing Patients With and Without Tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 June; 134(6):647-651.
- Kirkim G. et al. Auditory neuropathy in children: diagnostic criteria and audiological test results. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005 Jul-August; 15(1-2):1-8.
- Kolker IA. Hearing Function and Auditory Evoked Potentials in Children with Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Neurophysiology.* 2004 July-August; 36(4):270-274.
- Laercio Franco Joel, et al. "Censo sobre Diabetes". Ministério da Saúde. Brasil. 1988.
- Lisowska G, Namystowski G, Morawski K, Strojek K. Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy. *Scandinavian Audiology.* 2001; 30(52): 199-203.
- Parving A, Elberling C, Balee V, Parbo J, Dejgaard A, Parving H-H. Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology.* 1990; 29:113-121.
- Pereira F, Oliveira J. Potenciais evocados auditivos em pacientes com coronariopatia. Potenciais evocados auditivos em pacientes com coronariopatia. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2000; 66(4): 343-346.
- Picton TW & Hillyard SA - Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1974; 36:191-9.
- Pozzessere G, Rizzo PA, Valle E, Mollica MA, Meccia A, Morano S, et al. Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM. *Diabetes care.* 1988 June; 11(6):473-480.
- Ravi KV, Henderson A. Sudden Deafness as the sole presenting symptom of Diabetes Mellitus – a case report. *The journal of Laryngology and Otology.* 1996 January; 110:59-61.
- Romer AS, *The vertebrate body*, Philadelphia: W. B. Saunders, ed 5, 1977.
- Ruth RA, Lambert PR. Auditory Evoked Potentials. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 1991 April; 24(2):349-369.
- Seidl R, Birnbacher R, Hauser E, Bernert G, Freilinger M, Schober E. Brainstem auditory evoked potentials and visually evoked potentials in Young patients with IDDM. *Diabetes care.* 1996 Nov; 19(11):1220-4.
- Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas*, São Paulo: Ed Novo Conceito; 2008.
- Spinelli M, FÁVERO-BREUEL M, SILVA C. Neuropatia auditiva: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2001 Nov; 67(6).

Uzun N, Uluduz D, Mikla S, Aydin A. Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes mellitus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2006; 46:131-137.

Uzuru N, et al. Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes Mellitus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2006 May-Jun; 46(3):131-137.

Wackym PA, Linthicum FH . Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationships. *The American Journal of Otology.* 1986 May; 7(3):176-182.

Weng SF, Chen YS, Hsu CJ, Tseng FY. Clinical features of Sudden Sensorineural Hearing Loss in Diabetic Patients. *Laryngoscope.* 2005 September; 115:1676-1680.

Amplitude: Na medida do potencial evocado auditivo, a magnitude da resposta. A escala usada na resposta auditiva de tronco encefálico é microvolt.

Artefato: Qualquer sinal não desejado incluído no registro que não está relacionado com a resposta neural desejada.

Baep: Potencial evocado auditivo que representa atividade neural do oitavo nervo craniano e via auditiva do tronco encefálico. Outros termos usados incluem BAER, ABR.

Condução aérea: A transmissão do som, emitido via fone auditivo, através da orelha externa e média até a cóclea.

Condução óssea: Transmissão do som para a cóclea via vibração do crânio.

Clique: Som de início rápido, curta duração, banda larga, produzido por emissão de pulso elétrico para um transdutor.

Córtex: Lâmina de substância cinzenta que recobre os hemisférios cerebrais.

Decibel: Unidade de intensidade do som.

Doença desmielinizante: Processo de doença que causa sinais difusos, espalhados de desmielinização da substância branca através do sistema nervoso central.

Eletrodo: Placa de metal especializada, aplicada no corpo, através da qual estímulos elétricos são medidos.

Intervalo interpicos: A diferença, em milissegundos, entre dois picos de um potencial evocado auditivo.

Latência: Intervalo de tempo entre dois eventos, tal como um estímulo e uma resposta.

Latência absoluta: Em potencial evocado auditivo, o tempo em milissegundos da ocorrência do estímulo ao pico da onda.

Limiar auditivo: O limiar auditivo em decibel de indivíduo, relativo a média do limiar de adultos jovens normais.

Meningioma: Tumor usualmente vascular, de crescimento lento que ocorre principalmente ao longo de vasos meníngeos.

Microfonismo coclear: Potencial elétrico de corrente alternada das células ciliadas da cóclea que assemelha-se ao sinal fornecido.

Monitoramento intra-operatório: Avaliação contínua da integridade neural durante procedimento cirúrgico.

Neuropatia: Desordem do sistema nervoso.

Pico: Uma medida de amplitude feita da linha de base até o pico positivo ou negativo.

Potencial coclear: Potenciais bioelétricos gerados na cóclea.

Potencial de ação: Na medida do potencial evocado auditivo, a resposta de todo o oitavo nervo craniano, o qual é o principal componente da eletrococleografia e a onda I da resposta auditiva de tronco encefálico.

Potencial evocado: Atividade elétrica que ocorre no sistema nervoso periférico e central em resposta a um estímulo.

SNC: Sistema nervoso central. A porção do sistema nervoso para o qual os impulsos sensoriais e do qual os impulsos motores são transmitidos.

Toneburst: Sinal com tempo de crescimento, platô e tempo de queda, de duração suficiente para ser percebida como tendo qualidade tonal.

Transdutor: Artifício que converte uma forma de energia em outra, tal como um fone de ouvido que converte energia elétrica em acústica.

Tumor: Crescimento anormal de tecido, resultante de proliferação excessivamente rápida de células.

Vértex: O vértice ou topo da cabeça.

VIII nervo: Oitavo nervo craniano, conhecido como nervo vestibulo coclear, consistindo nos ramos vestibular e coclear.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE CURTA LATÊNCIA E

DIABETES

Dra. ANDRÉA DE OLIVEIRA CAMPOS AMARAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

TEL: 21-36032774 21-99473182

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

IDADE: _____ ANOS RG: _____

O Sr.^(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE CURTA LATÊNCIA E DIABETES”, de responsabilidade da pesquisadora ANDRÉA DE OLIVEIRA CAMPOS AMARAL.

O Diabetes causa diversos transtornos a nível sistêmico, e existe evidência de que também causa deficiência auditiva. A literatura científica atual tem poucos estudos avaliando o potencial evocado auditivo de curta latência especificamente, para relacionar a presença destas alterações mesmo quando o paciente não relata a perda auditiva.

O projeto tem por objetivo demonstrar a presença de alterações nos potenciais evocados auditivos de curta latência no tronco encefálico, em portadores de Diabetes, usando o BERA como método diagnóstico.

Os participantes que não apresentam Diabetes farão parte do grupo assim chamado de controle, para comparação com o grupo chamado de casos formado pelos participantes que têm diagnóstico de Diabetes.

Na pesquisa, o voluntário (de ambos os grupos) será submetido à entrevista com preenchimento de ficha clínica, e seguidamente realizados exames de laboratório com amostra de sangue periférica, assim como exames da audição. Estes exames de audição são audiometria tonal e vocal com impedanciometria e BERA. Para realizar a audiometria, o participante fica dentro de uma cabine acústica com um fone de ouvido, recebe estímulos sonoros de diferente frequência e intensidade devendo informar o momento e lado onde percebe o som. Não causa dor nem tem risco de ser machucado. O exame de BERA é realizado deitado num ambiente tranquilo e silencioso, colocados eletrodos de superfície na testa e nas orelhas assim como o fone de ouvido, a seguir recebe estímulo sonoro contínuo em cada orelha por separado e o aparelho registra a resposta do ouvido, num

registro gráfico. Este exame não causa dor nem traz risco para sua audição.

Com a realização deste trabalho de pesquisa espera-se contribuir com conhecimento que permita implementar programas de pesquisa auditiva e monitoramento da audição nos portadores de Diabetes, assim evitando diagnósticos tardios de perda auditiva irreversível. As informações obtidas durante a pesquisa serão registradas na ficha clínica individual e mantidas sob sigilo, somente usados estes registros para publicação no meio científico, quando a identificação dos participantes será sigilosa.

O voluntário tem total liberdade de se retirar da pesquisa sem qualquer ônus, e também fica esclarecido que não terá custo nem pagamento algum durante o processo de avaliação.

Qualquer dúvida que o participante tiver, pode esclarecer junto à pesquisadora no tel.: 99473182 ou no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, às quartas-feiras das 11:00 às 13:00h.

Eu, _____, RG N° _____, declaro ter sido devidamente informado e concordo em participar, como voluntário do projeto de pesquisa acima descrito.

Niterói, _____ de _____ de 2007

Nome e assinatura do paciente

Dra. Andréa de Oliveira Campos Amaral

APÊNDICE B - Questionário com dados da história clínica

FICHA CADASTRAL

PROJETO DE PESQUISA POTENCIAIS EVOCADOS

NOME:

DATA DE NASCIMENTO:

DATA DO EXAME:

TELEFONE:

ENDEREÇO:

1. Há quanto tempo sabe que é diabético?
2. Quanto tempo de tratamento? Com que medicação?
3. Sofre de alguma outra doença?
 - a. Sim____. Qual?
 - b. Não_____.

4. Tem sentido algum destes sintomas:
 - a. Perda auditiva.
 - b. Zumbido.
 - c. Dificuldade para entender as palavras.
 - d. Tonteira.
 - e. Desequilíbrio.

5. Já teve alguma doença no ouvido?
 - a. Sim____. Qual?_____
 - b. Não_____.

6. Já fez alguma cirurgia no ouvido?
 - a. Sim____. Qual?_____
 - b. Não_____.

7. Tem história de surdez na família?
 - a. Sim_____.
 - b. Não_____.

8. Trabalha ou trabalhou com ruído?
 - a. Sim____. Quanto tempo?
 - b. Não_____.

9. Já usou antibiótico por muito tempo?
 - a. Sim____. Qual?
 - b. Não_____.

ANEXO A - Carta de Aprovação do CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro

Herbert Praxedes - Coordenador Geral
Médico

CEP CMM/HUAP nº 149/07

Alair Augusto S.M.D. dos Santos
Médico

CAAE nº 0121.0.258.000-07

Ana Beatriz Monteiro Fonseca
Estatística

Do: Coordenador do CEP CMM/HUAP
 A(o) Sr.(a) Pesquisador(a):

Carlos Brazil
Advogado

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Denise Mafra
Nutricionista

José Carlos Carraro Eduardo
Médico

Sr.(a) Pesquisador(a)

José Paravidino de Macedo Soares
Médico

Informo a V.S.^a que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro, constituído nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Maria de Fátima Lopes Braga
Nutricionista

Maria Nazareth Cerqueira Pinto
Médica

Miriam Fátima Zaccaro Scelza
Cirurgiã Dentista

Nívia Valença Barros
Assistente Social

Título do Projeto:

“Estudo dos potenciais evocados de curta latência e Diabetes”

Paulo Roberto Mattos da Silva
Psicólogo

Pesquisador Responsável:
Andréa de Oliveira Campos

Paulo Sérgio Faitanin
Filósofo

Pesquisadores Colaboradores:
Maurício Cagy, Gilberto Perez Cardoso e Maria Elisa Ramos

Regina Helena Saramago Peralta
Médica

Regina Lúcia de Oliveira Caetano
Farmacêutica

Data: 09/11/2007

Renato Augusto Moreira de Sá
Médico

Parecer: Aprovado.

Rosa Leonôra Salemo Soares
Médica

Rosângela Arrabal Thomaz
Bióloga

Rosiléa Said Amazonas
Representante dos Usuários

Simone Cruz Machado
Enfermeira

Wilson da Costa Santos
Farmacêutico

Atenciosamente,


Prof. Herbert Praxedes
Coordenador

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)