

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA –
OTORRINOLARINGOLOGIA

AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS COCLEARES
APÓS LESÃO DO UTRÍCULO POR ELETROCAUTERIZAÇÃO
EM MODELO ANIMAL

Autor: Francisco Carlos Zuma e Maia

Orientador: Luiz Lavinsky

Coorientador: Alexandre Dolganov

TESE DE DOUTORADO

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

M217a Maia, Francisco Carlos Zuma e

Avaliação dos potenciais evocados cocleares após lesão do utrículo por eletrocauterização em modelo animal / Francisco Carlos Zuma e Maia ; orient. Luiz Lavinsky ; coorient. Alexandre Dolganov. – 2009. 86 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Doença de Ménière 2. Sáculo e utrículo 3. Lesões 4. Orelha interna 5. Cirurgia I. Lavinsky, Luiz II. Dolganov, Alexandre III. Título.

NLM: WV 258

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatórias

Aos meus pais **Francisco e Helena**. Razão da minha existência

À minha mulher, **Eliani**. Sem ela, nenhum sonho seria possível ou valeria a pena.

Aos meus filhos, **André, Marcos e Juliana**, na expectativa de que também realizem seus sonhos.

Ao meu neto, **Lucas**, fonte de minhas futuras esperanças.

À **Lívia** e à **Isadora**, pelo carinho e cuidado que tiveram comigo.

Agradecimentos

Ao professor e orientador **Dr. Luiz Lavinsky**, que, pelo seu rigor científico, competência profissional, apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos, levou-me à execução e conclusão desta tese de doutorado. Ele será sempre meu exemplo de figura ética, justa, correta e amiga.

Ao professor e coorientador **Dr. Alexandre Dolganov**, pelo desprendimento e disponibilidade dispensados em nossa convivência sempre harmoniosa. O Dr. Alexandre foi fundamental para o meu enriquecimento técnico na área de avaliação dos potenciais cocleares. Será sempre merecedor de meu respeito.

À professora **Dra. Roseli de Oliveira Mollerke** (*in memoriam*). Sua dedicação aos animais e às pesquisas é um exemplo a ser seguido e ficará sempre em nossa memória.

À médica veterinária **Fabíola Schons Meyer** e à enfermeira **Marta Justina Cioato**, que, tão entusiasmadas, generosamente me ajudaram nesta pesquisa. Foram incansáveis, meticulosas e sempre estimulantes nas suas buscas. Sem a ajuda delas, tudo teria sido infinitamente mais difícil.

À **Sra. Terezinha Pereira**, que, com extrema competência, colaborou na realização desta tese, fazendo parte da equipe cirúrgica como instrumentadora.

À **Dra. Cristina Dornelles**, pelo auxílio competente na metodologia estatística. Amiga incansável e merecedora de meu profundo respeito.

Ao **Sr. Antonio Leote**, criador e fornecedor das ovelhas, que esteve sempre pronto a cooperar, não medindo esforços para o fiel cumprimento dos prazos estabelecidos neste estudo. Merecedor de meus calorosos agradecimentos.

À **Sra. Estela Maris Araripe**, secretária do programa de pós-graduação, que, com muita competência, atenção e amabilidade, muito nos ajudou. É também merecedora dos meus sinceros agradecimentos.

À **FIPE**, pela ajuda financeira nessa pesquisa

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VI
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	VII
ARTIGO DE REVISÃO	1
Resumo	2
1. Introdução.....	3
2. <i>Shunts</i> endolinfáticos no nível do saco endolinfático	4
3. <i>Shunts</i> endolinfáticos no nível do sáculo.....	5
4. Cocleossaculotomia.....	7
5. <i>Shunt</i> endolinfático no nível do utrículo.....	8
6. Discussão	9
7. Conclusões	14
8. Referências.....	15
JUSTIFICATIVA.....	21
OBJETIVOS.....	22
Objetivo geral.....	22
Objetivos específicos.....	22
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	23
Resumo	24
1. Introdução.....	25
2. Métodos	26
2.1. Anestesia	27
2.1.1. Preparo pré-cirúrgico	27
2.1.2. Medicação pré-anestésica.....	27
2.1.3. Indução anestésica.....	27
2.1.4. Parâmetros monitorados durante a cirurgia	28
2.2. Procedimento cirúrgico	28
2.3. Lesão utricular por eletrocauterização.....	30
2.4. Registro dos potenciais evocados auditivos.....	31
2.5. Análise evolutiva da audição	33
2.6. Análise estatística.....	33
3. Resultados.....	34
4. Discussão	39
5. Conclusão.....	44
6. Referências.....	45

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	49
Abstract.....	50
1. Introduction	51
2. Methods	52
2.1. Anesthesia	53
2.1.1. Preoperative preparation	53
2.1.2. Preanesthetic medication	53
2.1.3. Anesthetic induction.....	53
2.1.4. Parameters monitored during surgery	54
2.2. Surgical procedure.....	54
2.3. Electrocautery-induced utricular trauma	55
2.4. Recording of auditory evoked potentials.....	57
2.5. Hearing progress analysis	58
2.6. Statistical analysis	59
3. Results.....	60
4. Discussion	64
5. Conclusion	69
6. References	70
ANEXOS.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

dB = decibel

DM = Doença de Ménière

Hz = Hertz

Log = logaritmo

ms = milissegundo

mV = milivolt

mV*ms = milivolt por milissegundo

N/m² = newton por metro quadrado

NPS = nível de pressão sonora

NSE = nível sonoro equivalente

PA = potencial de ação

PS = potencial de somação

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo de revisão

Figura 1: Evidências histológicas da dilatação do sáculo, com sua parede em contato com a platina do estribo. Herniação do utrículo em direção ao espaço perilinfático do canal horizontal (5).....	6
Figura 2: Apresentação esquemática da descompressão do labirinto para a doença de Ménière (5).....	7
Figura 3: Corte histológico de um caso cirúrgico. O utrículo apresenta uma frágil e irregular parede compatível com a formação de uma neomembrana. Utriculostomia (38).....	9

Artigo original em português

Tabela 1: Dados gerais da amostra.....	34
Tabela 2: Teste de Bonferroni para a variável latência	36
Tabela 3: Comparação das diferenças da área pelo teste de Wilcoxon	37
Figura 1: Ambiente cirúrgico.....	29
Figura 2: Microcautério: ponteiros com extremidades que variam em diâmetro de 0,4 a 1,0 mm.	30
Figura 3: Função integral de Riemann. Retirado de Buffoni (14).	32
Figura 4: Equação para o cálculo do nível sonoro. Retirado de Bistafa (15).	33
Figura 5: Gráfico <i>box plot</i> da amplitude nos três momentos medidos.....	35
Figura 6: Gráfico da amplitude nos três momentos medidos.	35
Figura 7: Gráfico <i>box plot</i> da latência nos três momentos medidos.....	36
Figura 8: Gráfico da latência nos três momentos medidos.	37
Figura 9: Gráfico <i>box plot</i> da área nos três momentos medidos.	38
Figura 10: Gráfico da área nos três momentos medidos.....	38
Figura 11: Inclinação ipsilateral da cabeça à orelha operada, indicativa de lesão utricular.	40

Artigo original em inglês

Table 1: General data from the study population.....	60
Table 2: Bonferroni test for the variable latency	61
Table 3: Comparison of differences in area by Wilcoxon test.....	63

Figure 1: Surgical environment.....	55
Figure 2: Microcautery: pointer tips ranging from 0.4 to 1.0 mm in diameter.	56
Figure 3: Riemann integral. Adapted from Buffoni(14).	58
Figure 4: Equation to calculate the equivalent sound level. Adapted from Bistafa (15).....	58
Figure 5: Box plot graph of amplitude at the three experimental time points.....	60
Figure 6: Graph of amplitude at the three experimental time points.....	61
Figure 7: Box plot graph of latency at the three experimental time points.....	62
Figure 8: Graph of latency at the three experimental time points.	62
Figure 9: Box plot graph of area at the three experimental time points.	63
Figure 10: Graph of area at the three experimental time points.	63
Figure 11: Ipsilateral inclination of the head toward the side of the operated ear indicating utricular trauma.....	65

ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE POR MEIO DE *SHUNTS* LABIRÍNTICOS: PASSADO E PRESENTE

Autores:

Francisco Carlos Zuma e Maia

Alexandre Dolganov

Luiz Lavinsky

Local de realização do estudo:

Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350,
CEP 90035-003, Bairro Rio Branco, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: (51) 2101.8232.

Endereço para correspondência:

Francisco Carlos Zuma e Maia

Rua Ipiranga, 95, sala 604, Centro

CEP 92010-290 – Canoas, RS, Brasil

Tel.: (51) 3472.1820

E-mail: zumaemaia@gmail.com

Resumo.

Introdução: As cirurgias dos *shunts* endolinfáticos empregadas para o tratamento da vertigem na doença de Ménière incapacitante permanece um tópico controverso. Portmann, em 1926, foi o primeiro a executar a cirurgia, incisando o saco endolinfático com o objetivo de diminuir a pressão endolinfática da orelha interna. Planejadas para criar uma fístula que conecte o espaço endo e perilinfático, as saculotomias foram descritas por Fick em 1964, por Cody em 1969 e por Schuknecht (cocleossaculotomia) em 1982, entretanto foram paulatinamente abandonadas devido à alta incidência de perda auditiva. Uma nova e promissora opção cirúrgica dos *shunts*, em caráter experimental, é a utriculostomia, realizada por Lavinsky em 1999.

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre as principais técnicas cirúrgicas dos *shunts* endolinfáticos empregados no tratamento da doença de Ménière, seus resultados e o que há de avanços no entendimento desses procedimentos

Métodos: Com base nos dados da literatura, são discutidas as principais técnicas cirúrgicas dos *shunts* endolinfáticos e sua racionalidade no tratamento da doença de Ménière incapacitante.

Conclusão: Existe muita controvérsia sobre a efetividade dos procedimentos cirúrgicos dos *shunts* endolinfáticos para o tratamento da doença de Ménière incapacitante, e muitos deles causam danos à orelha interna. A cirurgia experimental utriculostomia, portanto, parece-nos uma opção promissora. Futuras pesquisas poderão fornecer a resposta para essa questão.

Palavras-chave: Doença de Ménière, cirurgia da vertigem, cocleossaculotomia, utriculostomia.

1. Introdução

A primeira opção de tratamento da doença de Ménière (DM) é medicamentosa, incluindo o uso de diurético, dieta pobre em sódio e beta-histina. Uma variedade de outras drogas podem ser usadas, incluindo anti-histamínicos, benzodiazepínicos e corticoides. O tratamento cirúrgico somente é considerado quando a vertigem proveniente dessa condição progride ao ponto de se tornar clinicamente incapacitante (1).

O alvo de todas as intervenções cirúrgicas é, primeiramente, reduzir o número e a severidade dos ataques agudos de vertigem e, secundariamente, melhorar ou estabilizar a perda auditiva e os zumbidos ou a plenitude aurál. Para os pacientes que ainda permanecem incapacitados e com ataques de desequilíbrio depois de três a seis meses de terapia conservadora e envolvimento unilateral da doença, a intervenção cirúrgica pode ser considerada (2, 3).

As intervenções cirúrgicas na DM podem ser divididas em dois grupos: conservadoras e não conservadoras da audição (1).

Os processos não conservadores incluem as labirintectomias e as neurectomias translabirínticas, que removem parcial ou totalmente o labirinto enfermo, e a inserção de aminoglicosídeo na orelha média para realizar uma labirintectomia química, que diminui a vertigem mas pode resultar em perda auditiva (4).

Existe um outro grupo de técnicas não conservadoras da audição que atuam no sistema endolinfático distal, igualando as pressões e conectando os espaços endolinfático e perilinfático, atuando no nível do sáculo. Algumas são realizadas através da platina do estribo, outras através da janela redonda. Pela janela oval, temos a saculotomia (5), o procedimento da tacha (6) e a saculocentese (7). Pela janela redonda, temos a “diurese osmótica” com NaCl (8), a cocleostomia (9), a cocleossaculotomia (10), o *shunt* intracoclear (7) e a diálise coclear (9). Existem ainda outras técnicas, que atuam em outras porções da cápsula labiríntica, como a criocirurgia, determinando uma fístula no canal semicircular lateral (11) ou atuando no promontório com um *shunt* oticoperótico (12).

Entre as técnicas conservadoras da audição estão incluídas a cirurgia do saco endolinfático por descompressão simples (13), por descompressão e drenagem para a mastoide (14) ou para o espaço subaracnoideo (15), implante de lâmina de Silastic® para a mastoide (16, 17), por tubo capilar (9) ou tubo capilar com câmara de fluido, *shunt* com válvula unidirecional sensível à pressão (18) e, finalmente, *shunt* para o espaço subaracnoideo (19). Incluem-se, ainda, como medidas conservadoras, a neurectomia seletiva vestibular via fossa média (20), a neurectomia retrolabiríntica (21) e neurectomia retrósigmoidea (22).

O procedimento mais utilizado na cirurgia do *shunt* é o do saco endolinfático. Apesar de essas cirurgias serem relativamente livres de complicações e tecnicamente de fácil realização, seus resultados são controversos: alguns autores afirmam não haver melhora da vertigem estatisticamente significativa em relação aos procedimentos cirúrgicos utilizados como placebos (23); já outros afirmam o contrário (24).

A tentativa de realizar procedimentos criando *shunts* endolinfáticos no nível do sáculo está em desuso, pelos altos índices de perdas auditivas (23).

Como se trata de uma área onde a otorrinolaringologia tem conceitos muitos variados e de difícil aplicabilidade, achamos que a ordenação conceitual sobre o tema e a respectiva discussão propiciariam uma contribuição consistente para os leitores. Para tal, criamos os seguintes objetivos:

- 1) Apresentar uma revisão bibliográfica das principais técnicas cirúrgicas dos *shunts* endolinfáticos, ou seja, as mais empregadas no tratamento da DM.
- 2) Discutir seus resultados, destacando uma nova alternativa cirúrgica em fase experimental que atua no utrículo.

2. *Shunts* endolinfáticos no nível do saco endolinfático

O primeiro procedimento de *shunt* endolinfático foi realizado por Georges Portmann em 26 de fevereiro de 1926 (25). Como resultado de suas próprias pesquisas e da teoria proposta por Guild de que o fluxo endolinfático longitudinal ocorria em direção ao saco

endolinfático (26), Portmann reconheceu que a DM é causada por um aumento de pressão no compartimento endolinfático da orelha interna. Ele imaginou que a cirurgia do saco endolinfático, desenhada para diminuir a pressão endolinfática no compartimento da orelha interna através da incisão do saco endolinfático, melhoraria os sintomas associados com a hidropisia (*hydrops*) endolinfática. Nesse procedimento, o saco endolinfático é aberto para o processo mastoideo. A cirurgia foi realizada com martelo e goiva ao invés de uma broca otológica, e nenhum microscópio foi utilizado. O saco era simplesmente incisado com uma pequena faca, teoricamente reservando a drenagem da endolinfa sob aumento de pressão em direção à mastoide.

Com a maior utilização do microscópio e das brocas cirúrgicas, muitas modificações foram feitas à cirurgia original de Portmann com o intuito teórico de melhorar a drenagem da endolinfa. Em 1954, Yamakawa e Naito removeram parte da parede medial do saco endolinfático para direcionar a drenagem do saco endolinfático em direção ao espaço subaracnoideo (27). Para evitar infecção e diminuição da drenagem, House, em 1962, criou um tubo para o *shunt* endolinfático-subaracnoideo (19). Para colocar esse tubo de polietileno, uma incisão era feita na parede medial do saco endolinfático, com o objetivo de criar uma fístula cirúrgica aberta. Subsequentemente, vários autores, incluindo Shea (28) e Paparella e Hanson (29), entre outros (30-33), descreveram implantes de lâminas de Silastic® de drenagem, tubos ou material de cobertura, o qual era usado para a drenagem do saco em direção à mastoide, evitando assim que a drenagem entrasse no espaço subaracnoideo. Em 1978, Arenberg et al. (17) adicionaram uma válvula de direção única no tubo do *shunt*, como havia sido feito na Europa em 1975 por Stahle (34). Kitahara et al., na sequência, basearam sua drenagem na abertura do saco intramastoide, dobrando a parede lateral para fora e inserindo uma esponja de gelatina absorvível dentro do lúmen (35).

3. *Shunts* endolinfáticos no nível do sáculo

As cirurgias de *shunts* endolinfáticos foram planejadas com a finalidade de criar uma fístula através da qual o espaço endolinfático pode ser conectado ao espaço perilinfático,

colocando o *shunt* interno na cápsula ótica. Essa fístula, teoricamente, faria cair a pressão ao drenar o fluxo para o espaço perilinfático de baixa pressão.

O primeiro procedimento realizado com esse intuito foi denominado de saculotomia. Em 1964, Fick, usando evidências histológicas da distensão do sáculo em pacientes com DM (Figura 1), propôs que a ruptura do sáculo distendido poderia equalizar a pressão entre a endolinfa e a perilinfa (5). O autor preconizou uma punctura na platina do estribo com uma agulha para fazer a ruptura na base do sáculo (Figura 2). Cody modificou o procedimento de Fick, colocando uma tacha de aço inoxidável através da platina do estribo (*tack operation*) (6,36). Ele teorizou que o sáculo poderia se romper na tacha de aço inoxidável cada vez que fosse se distender. Essa cirurgia era realizada através do meato auditivo externo, procedendo a um retalho timpanomeatal. Infelizmente, muitos pacientes sofreram progressivas perdas auditivas após serem submetidos a essas cirurgias. Schuknecht notou que os idealizadores desses procedimentos não haviam previsto que a parede sacular distendida estava usualmente aderida à platina do estribo na DM, desse modo causando, a longo prazo, uma dificuldade para gerar uma fístula com caráter eficiente e permanente (37)

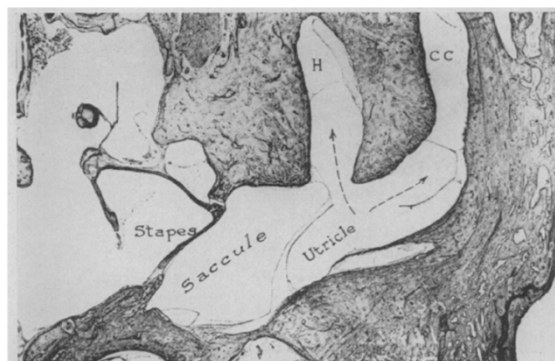


Figura 1: Evidências histológicas da dilatação do sáculo, com sua parede em contato com a platina do estribo. Herniação do utrículo em direção ao espaço perilinfático do canal horizontal (5). Retirado de Fick (1964).

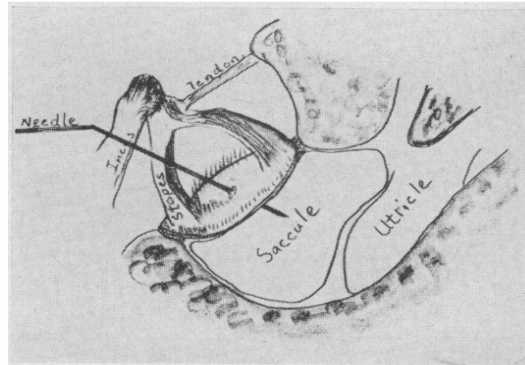


Figura 2: Apresentação esquemática da decompressão do labirinto para a doença de Ménière (5). Retirado de Fick (1964).

4. Cocleossaculotomia

Esse procedimento foi proposto em 1982 por Schuknecht (10), com base em observações científicas. Ele observou, em modelos animais, que as fístulas entre os compartimentos de perilinfa e endolinfa na orelha interna eram compatíveis com a preservação da audição e demonstrou que a existência de tais fístulas ocorrem espontaneamente nos ossos temporais em humanos. Schuknecht acreditava que essas fístulas causavam remissão dos sintomas clínicos da DM e que elas poderiam ser permanentemente criadas via fratura e ruptura do ducto coclear (25).

Indicada como tratamento de pacientes idosos com sintomas incapacitantes, que têm audição pobre, mas revelam boa função vestibular nas provas eletroneistagmográficas (1), e pela rapidez e simplicidade do procedimento, a cocleossaculotomia é realizada sob anestesia local. Começa-se com a criação de um retalho timpanomeatal, através do qual o nicho da janela redonda é exposto. Um estilete de ângulo reto, de 3 mm, é introduzido em todo seu comprimento através da membrana da janela redonda, em direção à janela oval. Nesse ponto, o instrumento avança através da lâmina espiral óssea e penetra no sáculo. O estilete é retirado, e a membrana da janela redonda é coberta com pericôndrio, gordura ou fáscia temporal. O retalho timpanomeatal é então recolocado.

5. *Shunt* endolinfático no nível do utrículo

O primeiro procedimento cirúrgico de *shunt* endolinfático atuando no utrículo foi proposto por Lavinsky et al. em 1999 (38). A intenção desse procedimento esteve relacionada com a expectativa de um menor dano auditivo, tendo em vista que o utrículo não faz parte de uma unidade anatomofuncional com a cóclea, a exemplo do sáculo. Em estágio experimental, o método denominado de utriculostomia consiste em obter uma fístula permanente no labirinto membranoso, comunicando assim os espaços endolinfático e perilinfático no nível do utrículo. O procedimento foi posto em prática em ovelhas, através da janela oval, utilizando um microcautério por radiofrequência com programação de tempo de exposição e temperatura. O calor localizado, aplicado com agulha de 0,20 mm, gera perda de substância. Conforme observado em exames histológicos, há uma regeneração na área tratada, formando uma frágil membrana que se comporta como uma válvula, rompendo-se em momentos de hidropisia endolinfática e, assim, comunicando os dois espaços e evitando uma permanente mistura iônica e suas conhecidas consequências.

A utriculostomia experimental foi realizada em 12 ovelhas no Hospital Veterinário da Escola de Medicina Veterinária da Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Após a anestesia, a área endoperiauricular dos animais foi exposta e a membrana timpânica removida segundo a técnica descrita por House et al. (39), empregada em estapedectomias.

O promontório, as janelas oval e redonda, o nervo facial, o corda do tímpano, a apófise piramidal e o ligamento tensor do estribo foram expostos. Assim, o ligamento tensor do estribo foi seccionado e a disjunção da articulação incudoestapediana realizada. A supraestrutura do estribo foi fraturada, e toda a platina foi removida. Com uma broca de diamante, aproximadamente 2 mm da borda posterior da janela oval eram removidos em direção ao nervo facial. O alargamento da janela oval facilitava o procedimento de cauterização no utrículo.

A parede anterior do utrículo, parcialmente visível durante a otomicroscopia, era cauterizada utilizando-se um microtermocautério com ponteira de 0,2 mm por 0,5 segundos, a uma intensidade de 3,5 W. A cauterização era repetida em três locais próximos um ao

outro. A janela oval era fechada com tecido adiposo retirado de região próxima à incisão endoperiauricular e coberta com Gelfoam[®]. O tímpano era reinserido, e o meato acústico externo tamponado com Gelfoam[®]. Finalmente, a região era coberta com curativo compressivo.

Três meses após a cirurgia, o animal era sacrificado, e seu osso temporal era submetido a estudo histológico pertinente no laboratório de histopatologia dirigido por Michael Paparella (University of Minnesota, Minneapolis, EUA). Foi possível demonstrar a efetividade e a segurança da técnica proposta, com resultados positivos (Figura 3).

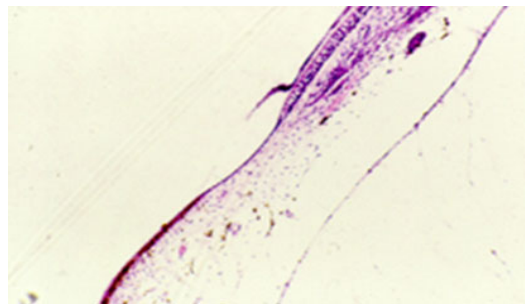


Figura 3: Corte histológico de um caso cirúrgico. O utrículo apresenta uma frágil e irregular parede compatível com a formação de uma neomembrana. Utriculostomia (38).

6. Discussão

Os mecanismos de secreção e reabsorção realizados na escala média através do epitélio heterogêneo necessitam ser bem equilibrados para manter um constante volume de fluido. Falhas na manutenção desse equilíbrio resultarão na dilatação do compartimento endolinfático observado na DM. Tem-se também admitido que esse aumento da pressão endolinfática possa romper o labirinto membranoso e originar uma mistura entre a endolinfa, rica em potássio, e a perilinfa, pobre em potássio (40). O desequilíbrio do potássio impediria a despolarização e originaria perda transitória da função até que a membrana seja reparada e as relações sódio-potássio sejam restauradas.

Acredita-se que a vertigem resulte da sobre-estimulação mecânica das células sensoriais devido à distensão das estruturas da orelha interna. Esta é causada pela disfunção do saco, lesado por fibrose, infecção ou processos autoimunes ou alérgicos.

Outro mecanismo possível é a produção exagerada de glicoproteínas, que originaria um aporte excessivo de endolinfa no saco (40).

Dados da literatura indicam que pelo menos 85% dos pacientes com DM terão uma boa resposta ao tratamento clínico (23). Porém, mesmo após 20 anos sofrendo da doença, 21% dos pacientes permanecem com vertigem (41). Em um estudo prospectivo envolvendo 243 pacientes, houve aumento dos casos com ataques severos ou muitos severos (41), mostrando assim que, uma vez que a vertigem se torna incapacitante apesar do tratamento medicamentoso, o procedimento cirúrgico é indicado.

A descompressão do saco endolímfático é uma alternativa cirúrgica para aqueles pacientes que apresentaram resistência à terapia medicamentosa. Essa opção segura e conservadora do saco endolímfático pode ser realizada com ou sem a utilização de um *shunt* (1).

A lógica dessa cirurgia é muito discutida. Na base está o entendimento de que o *shunt* drena o excesso de endolinfa e alarga a luz do saco, ampliando a superfície de absorção, enquanto que a descompressão óssea reduz a pressão e aumenta o suprimento de sangue e as trocas (42).

Nos procedimentos cirúrgicos do saco endolímfático sem *shunt*, é realizada uma descompressão óssea ampla do saco, da área sigmoidea e da área do bulbo jugular, sem entrar no saco endolímfático propriamente dito. Resultados de seguimentos de longo prazo mostraram que a cirurgia é segura e eficiente para o controle da vertigem e para a estabilização da audição (43). As taxas de melhora vão de uma escala de 85 a 100%, e a estabilização ou melhora da audição pode atingir quase 85% (44).

A cirurgia do *shunt* do saco endolímfático é uma modificação da cirurgia sem *shunt*. Neste caso, um *shunt* é criado para o espaço subaracnoideo. O resultado do tratamento é comparável ao do *shunt* endolímfático mastoideo (45). Entretanto, a longo prazo, a presença de fibrose ou o fechamento da incisão do saco endolímfático podem prejudicar os resultados. A aplicação de mitomicina C intraoperatória no saco endolímfático incisado pode ser benéfica nesses casos (46), e a instilação de esteroides durante a cirurgia pode ajudar no controle da

vertigem, na estabilização da audição e na diminuição do zumbido (47,48). O controle da vertigem ocorre em 60-70% dos casos na cirurgia do *shunt* do saco endolinfático (45). Apesar disso, tem-se sugerido que o impacto dos *shunts* do saco endolinfático sobre os sintomas dos pacientes com DM seja muito parecido com o obtido com placebo (4, 49), e alguns estudos dão suporte ao conceito de efeito placebo nessas cirurgias. A inserção de tubo de ventilação na membrana timpânica, a remoção completa extraóssea do saco endolinfático e a mastoidectomia cortical apresentam resultados similares ao procedimento do *shunt* do saco endolinfático (50-52). Entretanto, o estudo de Thomsen et al. contou com pequena amostragem e características estatísticas discutíveis. Pillsbury et al. (24) repetiram o estudo e obtiveram 87% de resultados favoráveis para o *shunt*, contra 47% para o placebo (53).

Por outro lado, o procedimento cirúrgico em si pode ser crítico, porque a anatomia do saco endolinfático mostra variações, e o cirurgião pode ter dificuldades para encontrar e ampliar seu lúmen em alguns casos – essa condição pode afetar os resultados da cirurgia. A preservação da integridade do saco endolinfático também é importante. Uma cirurgia apropriada pode resultar em taxas de 90% de controle da vertigem (54).

A cirurgia do saco endolinfático pode ser realizada em crianças ou idosos, em pacientes com perda auditiva unilateral e em casos onde a DM coexiste com outras doenças, como fístulas, otite média e otosclerose. Ela pode ser realizada bilateralmente, entretanto não pode ser aplicada em condições vertiginosas outras que nas hidropisias endolinfáticas. A cirurgia pode resultar em 2% de perda auditiva, o que pode ser atribuído mais a infecções ou inflamações do que ao procedimento cirúrgico em si (55). Embora os resultados da cirurgia do saco endolinfático sejam conflitantes, ela tem sido um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados na DM (54-56). Um estudo realizado na mesma instituição usando o guia da American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery mostrou que tanto a cirurgia do *shunt* do saco endolinfático para a mastoide quanto a descompressão do saco endolinfático são efetivas para os pacientes com DM (57). A cirurgia de descompressão do saco endolinfático, conforme descrita por Paparella e

Sajjadi (16), continua sendo a pedra angular da terapia cirúrgica para os pacientes com DM. Segundo os autores, o procedimento resistiu à prova do tempo, sendo um procedimento relativamente seguro, com um índice de menos de 2% de perda auditiva neurosensorial importante e menos de 1% de risco de paresia do nervo facial, controle importante (85%) da vertigem durante 2 a 5 anos, com excelentes resultados também quando da revisão da cirurgia de aumento do saco endolinfático. Outros estudos, porém, têm demonstrado que a cirurgia do saco endolinfático não altera, a longo termo, o curso natural da vertigem na DM (58,59). Em pacientes com DM há mais de 20 anos e que haviam sido submetidos à cirurgia do saco endolinfático, todos apresentaram longas, intensas e frequentes crises vertiginosas em comparação com os que não haviam realizado a cirurgia, sendo que 90% consideraram seus ataques severos ou muito severos (41).

A saculotomia inclui a drenagem do sáculo dilatado, com a resultante eliminação da hidropisia. Apesar das presentes modificações nas técnicas de saculotomia, a *tack operation* de Cody foi o mais popular dos procedimentos cirúrgicos realizados no sáculo. Segundo alguns autores, essa cirurgia pode ser uma opção quando o paciente tem uma perda auditiva no ouvido com hidropisia, pois quase 50% dos pacientes terão uma piora da audição, apesar do controle da vertigem com taxas acima de 60% (60). Em recente estudo histopatológico (61) de osso temporal de pacientes submetidos à *tack operation*, foram observadas severa hidropisia endolinfática e mudanças degenerativas mais severas no órgão de Corti e nas células do gânglio espiral quando comparadas às da orelha contralateral, que não havia sido operada. Severa degeneração da mácula sacular também foi observada na orelha operada. Segundo os autores, esses achados estão em concordância com os resultados do estudo de hidropisia em modelo animal, onde as fistulas cirúrgicas endoperilinfáticas não foram suficientes para reduzir a hidropisia e ainda causaram mudanças degenerativas nas estruturas da orelha interna (62). Embora os autores (61) não tivessem como detectar a hidropisia e as mudanças nas estruturas da orelha interna antes e logo após a cirurgia, seus achados sugerem que esse tipo de cirurgia teve sucesso mais por aliviar a vertigem através da destruição das células ciliadas da

mácula sacular do que pela resolução da hidropisia endolinfática. Os consideráveis danos ao órgão de Corti também demonstram os riscos de perda auditiva.

Schuknecht (10) desenvolveu a cocleossaculotomia, criando uma fístula entre a endolinfa e a perilinfa com acesso via janela redonda. Seus resultados foram analisados em detalhe pelo próprio autor (Schuknecht), idealizador do procedimento. Segundo o autor, a vantagem dessa cirurgia é sua simplicidade técnica e curto tempo de realização. Em sua revisão de 120 casos, uma melhora prolongada da vertigem foi atingida em 70% dos casos (63). Esses resultados são melhores do que os obtidos com qualquer outro procedimento de *shunt* endolinfático sacular, mas podem ser considerados pobres em comparação com a neurectomia do nervo vestibular, por exemplo, que atinge 94% de controle da vertigem. Perdas auditivas parciais foram notadas em 25% dos pacientes, e surdez sensorineural profunda ocorreu em mais de 10%, em comparação com os menos de 5% associados à neurectomia vestibular. Embora outros estudos (64, 65) demonstrem controle de vertigem em mais de 80% dos casos, a cocleossaculotomia não é advogada porque, em longo prazo, esse controle é pobre, e 30-80% dos pacientes terão significativa perda auditiva (66). Atualmente, a cocleossaculotomia é raramente realizada, mas pode ser considerada em pacientes com DM idosos e cofóticos (67).

A utriculostomia, alternativa cirúrgica em estágio experimental idealizada por Lavinsky et al. (38), consiste em obter uma fístula permanente no labirinto membranoso, comunicando os espaços endolinfático e perilinfático no utrículo. Tal objetivo foi posto em prática em ovelhas através da janela oval, utilizando um microcautério por radiofrequência com programa de tempo de exposição e temperatura.

Segundo o autor, o método se fundamenta no fato de que, quando se faz uma punção no sáculo, esta tende a apresentar um fechamento muito rápido, já que faz uma ruptura linear no labirinto membranoso. Ao contrário, o calor localizado, aplicado com agulha de 0,20 mm, gera uma perda de substância, e observou-se histologicamente que há uma regeneração, formando uma frágil membrana que se comporta como uma válvula, rompendo-se em momentos de hidropisia endolinfática e, assim, comunicando os dois

espaços e evitando uma permanente mistura iônica, com suas conhecidas consequências. Pela exiguidade da perfuração, esta tenderia a ficar fechada em momentos de intercrise da DM, gerando a comunicação somente em momentos de hidropisia endolinfática. Assim, a utriculostomia oferece nítidas vantagens no que se refere à permanente comunicação endo e perilinfática.

Na realidade, é provável que a utriculostomia criaria uma nova “válvula” em substituição ao mau funcionamento da válvula utrículo-endolinfática, também chamada de válvula de Bast (68). Embora sua função ainda seja incerta, na visão de alguns autores (69) ela se fecharia para prevenir maior perda de endolinfa no sistema utricular em casos de diminuição da pressão em todo sistema endolinfático – ou, como propôs Zechner (70), sua disfunção é que seria a causa da hidropisia endolinfática.

Nas observações pós-operatórias, apesar da pesada manipulação do vestíbulo, os autores relatam ausência de perdas significativas de equilíbrio e postura. Alguns animais apresentaram alterações no equilíbrio dinâmico, que desapareceram 24 horas após o procedimento, e nenhum nistagmo foi observado.

Por não atuar no sáculo, que tem íntima relação anatômica com a cóclea, esperam os autores poder demonstrar a existência de uma menor repercussão coclear na utriculostomia quando comparada com as saculostomias.

7. Conclusões

A literatura sobre cirurgias do *shunt* endolinfático apresenta muita controvérsia sobre sua efetividade no tratamento da DM incapacitante, sendo que muitos estudos inclusive relatam danos prejudiciais à orelha interna. A cirurgia experimental denominada utriculostomia aparece como uma nova e promissora opção para o tratamento cirúrgico da DM, por apresentar vantagens em relação às demais modalidades. Pesquisas adicionais devem se concentrar em avaliar esses aspectos.

8. Referências

1. Lavinsky L. Tratamento cirúrgico do paciente vertiginoso. In: Lavinsky L, editor. Tratamento em otologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 580-8.
2. Konrad HR. Intractable vertigo – when not to operate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95(4):482-4.
3. Monsell EM. New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(3):176-8.
4. Van Benthem PP, Giard JL, Verschuur HP. Surgery for Ménière disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 4.
5. Fick IA. Decompression of the labyrinth. A new surgical procedure for Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1964;79:447-58.
6. Cody DTR. The tack operation for endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1969;79:1737-44.
7. Shea U. Intracochlear shunt. *Otolaryngol Clin North Am* 1983;16:293-9.
8. Arslan M. Dr. Fick's operation [letter to the Editor] *Arch Otolaryngol* 1965;81:435-7.
9. Morrison AW. The surgery of vertigo: saccus drainage for idiopathic endolymphatic hydrops. *J Laryngol Otol.* 1976;90:87-93.
10. Schuknecht HF. Cochleosacculotomy for Meniere disease: theory, technique and results. *Laryngoscope* 1982;92:853-8.
11. Wolfson RJ, Cutt RA, Ishiyama E, Myers D. Cryosurgery of the labyrinth: preliminary report of a new surgical procedure. *Laryngoscope* 1966;76:733-57.
12. Hammerschlag PE, Schuknecht HF, House WF. Cryosurgery of the promontory. *Otolaryngol Clin North Am* 1968;1:669-81.
13. Shambaugh GE, Clemis JD, Arenberg IK. The endolymphatic duct and sac in Ménière's disease. I: surgical and histopathologic observations. *Arch Otolaryngol* 1969;89:816-25.
14. Portmann M. The Portmann procedure after 60 years. *Am J Otol* 1987;8:271-4.

15. Watanabe Y, Naito T, Hanada T. [Cholesteringranuloma in mastoid cavity (blue drum membrane, or idiopathic haematotympanum)]. *Nippon Jibiinkoka Gaklai Kaiho* 1969;72:(11):2035-48.
16. Paparella MM, Sajjadi H. Endolymphatic sac enhancement: principles of diagnosis and treatment. *Am J Otol* 1987;8:294-300.
17. Arenberg A, Gibson WP, Stahle J, Newkirk JB. Unidirectional inner ear valve implant: utilization in endolymphatic sac for hydrops. In: American Academy of Ophthalmology Otolaryngology Meeting, Section on New Instruments and Devices; Oct 1977; Dallas, USA.
18. Arenberg A, Gibson WP. Resultados do tratamento cirúrgico na doença de Ménière refratária à terapia medicamentosa. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1989;55(1):31.
19. House W. Subarachnoid shunt for drainage of endolymphatic hydrops: a preliminary report. *Laryngoscope* 1962;72:713.
20. McElveen JT, House JW, Hitselberger WE, Brackmann DE. Retrolabyrinthine vestibular nerve section: a viable alternative to the middle fossa approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92:136-40.
21. Silverstein H, Smouha EE. Retrosigmoid-internal auditory canal approach vs. retrolabyrinthine approach for vestibular neurectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:300-7.
22. Silverstein H, Norrel H, Smouha EE. Transmeatal labyrinthectomy with and without cochleovestibular neurectomy. *Laryngoscope* 1976;86:1777-91.
23. Storper IS, Michael E, Glasscock I. Internal and external endolymphatic shunts for Meniere's disease. In: Harris JP, editor. *Meniere's disease*. Amsterdam: Kugler; 1999. p. 349-54.
24. Pillsbury HC, Arenberg IK, Ferraro J, Ackley RS. Endolymphatic sac surgery. The Danish sham surgery study: an alternative analysis. *Otolaryngol Clin North Am* 1983;16(1):123-7.

25. Portmann G. Vertigo: surgical treatment by opening the saccus endolymphaticus. *Acta Otolaryngol* 1927;6:309-15.
26. Guild SR. The circulation of endolymph. *Am J Anat* 1927;39:57-81.
27. Yamakava K, Naito T. The modification of Portmann's operation for Meniere's disease (Yamakawa-Naito's operation). *Med J Osaka Univ* 1954;5:167-75.
28. Shea JJ. Teflon film drainage of the endolymphatic sac. *Arch Otolaryngol* 1966;83:316-9.
29. Paparella MM, Hanson DG. Endolymphatic sac drainage for intractable vertigo (method and experiences). *Laryngoscope* 1976;86:697-703.
30. Gardner G. Endolymphatic sac shunt operation in Meniere's disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;80:306-13.
31. Palva T, Ylikoski J, Paavolainen M, Holopainen E, Jauhianan T. Vestibular neurectomy and saccus decompression surgery in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979;88:74-8.
32. Miller GW, Welsh RL. Surgical management of vestibular Meniere's disease with endolymphatic mastoid shunt. *Laryngoscope* 1983;93:1430-40.
33. Spector GJ, Smith PG. Endolymphatic sac surgery for Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Stockh)* 1983;92:113-8.
34. Stahle J. Ultrasound treatment of Meniere's disease. Long term follow-up of 356 advanced cases. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;81:120-6.
35. Kitahara M, Kitano H. Surgical treatment of Meniere's disease. *Am J Otol* 1985;6:108-9.
36. Cody DTR, Simonton KM, Hallberg OE. Automatic repetitive decompression of the saccule in hydrops (tack operation): preliminary report. *Laryngoscope* 1967;77:1480-501.
37. Schuknecht HF. Pathology of Meniere's disease as it relates to the sac and tack procedures. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1977;86:677-82.

38. Lavinsky L, Goycoolea M, Ganança MM, Zewtsch Y. Surgical treatment of vertigo by utriculostomy: an experimental study in sheep. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:522-7.
39. House WF, Gardner G, Hughes RL. Middle cranial fossa approach to acoustic tumor surgery. *Arch Otolaryngol* 1968;88:631-41.
40. Benitez Del Rosario JJ, Escaméz JAL. Fisiopatología de la enfermedad de Ménière. In: Ponencia oficial Del LX congreso nacional de la Sociedad Espanola de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial 2009;91-96.
41. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:431-5.
42. Glasscock ME 3rd, Jackson CG, Poc DS, Johnson GD. What I think of sac surgery in 1989. *Am J Otol* 1989;10:230-3.
43. Ostrowski VB, Kartush JM. Endolymphatic sac-vein decompression for intractable Ménière's disease: long-term treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:550-9.
44. Gianoli GJ, Larouere MJ, Kartush JM, Wayman J. Sac-vein decompression for intractable Ménière's disease: two year treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(1):22-9.
45. Brackmann DE, Nissen RL. Ménière disease: results of treatment with the endolymphatic subarachnoid shunt compared with the endolymphatic mastoid shunt. *Am J Otol* 1987;8:275-82.
46. Yazawa Y, Susuki M, Kitano H, Kitajima K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a pilot study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999;61:184-94.
47. Kitahara T, Takeda N, Mishiro Y, Saika T, Fukushima M, Okumura S, Kubo T. Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to treat intractable Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:109-12.

48. Kitara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M. Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Ménière's disease: a long-term follow-up and controlled study. *Laryngoscope*. 2008;118(5):854-61.
49. Thomsen J, Bretlau P, Tos M, Johnsen NJ. Placebo effect in surgery for Ménière's disease: three-year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983;91:183-6.
50. Thomsen J, Bonding P, Becker B, Stage J, Tos M. The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Ménière's disease: a prospective, randomized controlled study comparing "classic" endolymphatic sac surgery with insertion of a ventilation tube in the tympanic membrane. *Acta Otolaryngol* 1998;118:769-73.
51. Thomsen J, Kerr A, Bretlau P, Olsson J, Tos M. Endolymphatic sac surgery: why we do not do it. The non-specific effect of a sac surgery. *Clin Otolaryngol* 1996;21:208-11.
52. Welling DB, Pasha R, Roth LJ, Barin K. The effect of endolymphatic sac excision in Ménière's disease. *Am J Otol* 1996;17:278-82.
53. Smith WC, Pillsbury HC. Surgical treatment of Ménière disease since Thomsen. *Am J Otol* 1988;9(1):39-43.
54. Huang TS. Endolymphatic sac surgery for Ménière disease: experience with over 3000 cases. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:591-606.
55. Paparella MM, Fina M. Endolymphatic sac enhancement: reversal of pathogenesis. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:621-37.
56. Kerr AG. Emotional investments in surgical decision making. *J Laryngol Otol* 2002;116:575-9.
57. Brinson GM, Chen DA, Arriaga MA. Endolymphatic mastoid shunt versus endolymphatic sac decompression for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(3):415-21.
58. Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs surgery for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:6-16.

59. Filipo R, Barbara M. Natural history of Mènière's disease: staging the patients or their symptoms? *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;526:10-3.
60. MacDonald TJ, Cody TR. The sacculotomy procedure. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;27:403-12.
61. Morita N, Cureoglu S, Paparella M. Tack operation for Ménière's disease: temporal bone histopathology case of the month. *Otol Neurotol* 2009;3. Epub ahead of print. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181a527df.
62. Yazawa Y, Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, Kitajima K. Effects of endolymphatic-perilymphatic fistula on endolymphatic hydrops in guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:119-23.
63. Schucknecht HF. Cochlear endolymphatic shunt. *Am J Otol* 1984;5:546-8.
64. Montandon PB, Hausler RJ, Kimura RS. Treatment of endolymphatic hydrops with cochleosacculotomy. Clinical results and experimental findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:615-21.
65. Dionne J. Cochleosacculotomy. *J Otolaryngol* 1985;14:59-61.
66. Giddings NA, Shelton C, O'Leary MJ, Brackmann DE. Cochleosacculotomy revisited. Long-term results poorer than expected. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:1150-2.
67. Kinney WC, Nalepa N, Hughes GB, Kinney SE. Cochleosacculotomy for the treatment of Ménière's disease in the elderly patient. *Laryngoscope* 1995;105:934-7.
68. Hofman R, Segenhout JM, Buytaert JA, Dirckx JJ, Wit HP. Morphology and function of Bast's valve additional insight in its functioning using 3D-reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:153-7.
69. Barchor E, Karmody CS. The utriculo-endolymphatic valve in paediatric temporal bones. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252(3):167-71.
70. Zechner G. Innenohrhydrops als Folge gestörter Endolymphzirkulation. *Laringol Rhino Otol* 1980;59:829-33.

JUSTIFICATIVA

Na doença de Ménière, a indicação cirúrgica é proposta quando um intensivo tratamento farmacológico não foi suficiente para prevenir crises de vertigem incapacitante e/ou perdas auditivas progressivas.

As técnicas cirúrgicas conservadoras mais empregadas são a descompressão do saco endolinfático com ou sem *shunt*, a neurectomia retrolabiríntica e retrósigmoidea e as saculotomias (técnica intermediária entre conservadora e destrutiva); as técnicas destrutivas (labirintectomias e neurectomias translabirínticas) removem parcial ou totalmente o labirinto enfermo.

Uma nova alternativa cirúrgica, que ainda está em estágio experimental, é o método idealizado por Lavinsky et al. (1999), denominado de utriculostomia, que consiste em obter uma fístula permanente no labirinto membranoso, comunicando os espaços endolinfático e perilinfático no nível do utrículo. Essa proposta procura substituir as chamadas “técnicas de saculotomia”, geradoras de elevada incidência de surdez devido ao fato de o sáculo formar uma unidade anatômica e funcional junto com a cóclea, o que não ocorre com o utrículo. Tal objetivo foi posto em prática com ovelhas através da janela oval, utilizando um microcautério por radiofrequência com programa de tempo de exposição e temperatura.

No trabalho de Lavinsky et al. (1999), a reconstituição de uma frágil neo membrana, ficou comprovada histologicamente, que provavelmente atuaria como uma “válvula” de descarga em momentos de hidropisia. Entretanto, ficou ainda pendente a demonstração da hipótese de que a atuação no utrículo seria conservativa para a audição. Para testar esta hipótese, foi realizada a presente investigação. Uma vez comprovada, estaríamos contribuindo com uma conduta inovadora e simplificada para o tratamento cirúrgico da vertigem incapacitante na doença de Ménière.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Determinar a ocorrência de alterações nos potenciais elétricos evocados na cóclea e no nervo auditivo após a realização de lesão utricular por eletrocauterização em modelo animal.

Objetivos específicos

- 1) Determinar se ocorrem alterações nos potenciais elétricos evocados na cóclea e no nervo auditivo no período pós-cirúrgico imediato.
- 2) Determinar se ocorrem alterações nos potenciais elétricos evocados na cóclea e no nervo auditivo no pós-cirúrgico de médio prazo (um mês).

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS COCLEARES APÓS LESÃO DO
UTRÍCULO POR ELETROCAUTERIZAÇÃO EM MODELO ANIMAL**

Autores:

Francisco Carlos Zuma e Maia

Alexandre Dolganov

Luiz Lavinsky

Local de realização do estudo:

Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350,
CEP 90035-003, Bairro Rio Branco, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: (51) 2101.8232.

Endereço para correspondência:

Francisco Carlos Zuma e Maia

Rua Ipiranga, 95, sala 604, Centro

CEP 92010-290 – Canoas, RS, Brasil

Tel.: (51) 3472.1820 / (51) 9983.1319

E-mail: zumaemaia@gmail.com

Resumo

Objetivo: Partindo da hipótese operacional de que o resultado da lesão utricular por electrocauterização não interfere na função coclear, uma vez que não existe correlação anatômica e funcional entre o utrículo e a cóclea, o objetivo deste trabalho foi determinar a ocorrência de alterações nos potenciais elétricos evocados na cóclea e no nervo auditivo antes, durante e um mês após o procedimento cirúrgico em modelo animal.

Materiais e método: Estudo experimental conduzido na Unidade de Experimentação Animal do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Oito ovelhas foram submetidas a lesão utricular por electrocauterização, e sua função coclear foi avaliada por meio de electrocoqueleografia, através do registro dos potenciais elétricos evocados no pré-cirúrgico, pós-cirúrgico imediato e pós-cirúrgico de médio prazo. Os resultados foram analisados estatisticamente.

Resultados: O método empregado foi apropriado para provocar lesão utricular e para avaliar a função coclear. Não houve mudança estatisticamente significativa nas variáveis amplitude ($P=0,099$) e latência ($P=0,591$) antes e um mês após o procedimento cirúrgico. Houve modificação estatisticamente significativa da área na relação potencial de somação/potencial de ação ($P=0,0122$), representando uma perda calculada em 11,8 dB.

Conclusão: Os resultados indicam que houve preservação da capacidade auditiva nos animais submetidos a lesão utricular.

Palavras-chave: Doença de Ménière, cirurgia da orelha interna, utriculostomia, lesão utricular, preservação da audição.

1. Introdução

Desde 1878, quando Kessel mobilizou o estribo em casos de otosclerose para a recuperação da audição, otologistas preocuparam-se em conceber técnicas cirúrgicas que permitissem abordar o labirinto (cápsula ótica e labirinto membranoso) na tentativa de recuperar a função auditiva e remover o agente causador da disfunção do órgão ou o sintoma clínico do paciente (hipoacusia, vertigem e zumbidos) (1).

Sabendo, entretanto, que tais intervenções poderiam causar danos às estruturas labirínticas, extremamente sensíveis a vibração e a movimentos do líquido endolinfático, os cirurgiões evitavam ingressar cirurgicamente na orelha interna, atuando de forma razoavelmente distante da cóclea.

Existem, historicamente, na literatura, várias cirurgias propostas para o tratamento da vertigem, conforme a doença de base (2). Na doença de Ménière, por exemplo, algumas técnicas utilizadas atuam no sistema endolinfático distal ou proximal (3); outras, como a cricocirurgia, atuam em porções da cápsula labiríntica, determinando uma fístula no canal semicircular lateral (4), ou no promontório, com um *shunt* oticoperótico (5). Incluem-se também a neurectomia seletiva vestibular via fossa média (6), a neurectomia retrolabiríntica (7) e a neurectomia retrósigmoidea (8). Finalmente, existem técnicas (labirintectomias e neurectomias translabirínticas) que removem parcial ou totalmente o labirinto enfermo (9,10).

Uma nova alternativa cirúrgica para a doença de Ménière que ainda está em estágio experimental é o método idealizado por Lavinsky et al. em 1999 (11), denominado de utriculostomia, que consiste em obter uma fístula permanente no labirinto membranoso, comunicando os espaços endolinfático e perilinfático no nível do utrículo. Tal objetivo foi posto em prática em ovelhas através da janela oval, utilizando um microcautério por radiofrequência com programa de tempo de exposição e temperatura. Por não atuar no sáculo, que tem íntima relação com a unidade anatomofuncional da cóclea, os autores esperam poder demonstrar a existência de uma menor repercussão coclear na

utrículostomia quando comparada com as saculotomias, geradoras de alta incidência de hipoacusia neurosensorial.

No trabalho de Lavinsky et al. (1999), a reconstituição de uma frágil neo membrana, ficou comprovada histologicamente, que provavelmente atuaria como uma “válvula” de descarga em momentos de hidropisia. Entretanto, ficou ainda pendente a demonstração da hipótese de que a atuação no utrículo seria conservativa para a audição.

Este estudo pretende demonstrar as repercussões na audição de uma lesão relevante no utrículo. Para tal, optou-se por um dano utricular superior à criação de uma fístula, ou seja, uma lesão utricular por eletrocauterização.

Partindo da hipótese operacional de que a lesão utricular por eletrocauterização não afetaria a audição, o objetivo deste estudo foi determinar a ocorrência de alterações nos potenciais elétricos evocados na cóclea e no nervo auditivo de ovelhas.

2. Métodos

Este estudo experimental foi conduzido na Unidade de Experimentação Animal do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e seguiu os princípios internacionais para o manuseio de animais (Guiding Principles in the Care and Use of Animals, DHEW Publication, NIH, 80-23).

O cálculo do tamanho amostral foi determinado com base em um estudo-piloto incluindo quatro animais, onde foi empregado o teste *t* de Student para amostras emparelhadas na comparação entre médias pré-cirúrgica e pós-cirúrgica imediata, bem como na avaliação pré-cirúrgica e pós-cirúrgica de médio prazo (um mês), com magnitude de efeito de 2 desvios padrão (DP), $\alpha = 0,05$ e poder de 90%.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: impossibilidade de execução do teste e do procedimento cirúrgico por razões anatômicas do meato acústico externo e morte do animal no decorrer do período do estudo. Os animais que conseguiram apresentar potenciais cocleares normais antes do procedimento cirúrgico foram incluídos no estudo.

Oito fêmeas da raça Textel, com peso vivo médio de 40 kg e idade em torno de 18 meses, foram submetidas à avaliação dos potenciais evocados cocleares, antes, durante e quatro semanas após a realização da lesão utricular por eletrocauterização. Os animais não foram sacrificados e retornaram ao seu local de origem logo que possível após o final do experimento. Um animal foi excluído do estudo por morte de causa desconhecida após 25 dias do procedimento cirúrgico.

2.1. Anestesia

2.1.1. Preparo pré-cirúrgico

Os animais chegavam na Unidade de Experimentação Animal um dia antes do procedimento cirúrgico, para redução do estresse pós-transporte. Nesse período, foram submetidos a jejum sólido por 24 horas e de líquido por 18 horas, além de tricotomia do campo operatório e dos locais para a colocação das placas de cautérios.

2.1.2. Medicação pré-anestésica

Foi administrado, por via intramuscular, morfina 0,3 mg/kg (Cristália, Itapira, SP, Brasil). Após 15 minutos, o animal foi contido e levado até o bloco cirúrgico, onde foi posicionado em decúbito lateral. Antes da indução anestésica, foi realizado acesso venoso na veia cefálica, com cateter venoso periférico 18G para fluidoterapia (Jelco®, Johnson & Johnson, Arlington, EUA), e foi fornecido oxigênio 100% através de máscara facial durante 5 minutos. Nesse momento, foi administrado cefazolina 22 mg/kg (Eurofarma, Itapevi, SP, Brasil) por via intravenosa.

2.1.3. Indução anestésica

A indução anestésica foi realizada com midazolam 0,25 mg/kg (Cristália, Itapira, SP, Brasil) e cetamina 8 mg/kg (Syntec, Cotia, SP, Brasil) por via intravenosa. Os animais foram entubados com tubo endotraqueal nº 7.0-7.5 e mantidos em ventilação mecânica com

o aparelho de anestesia Takaoka (Fuji Maximus, São Bernardo do Campo, SP, Brasil), com volume corrente de 10 ml/kg e fornecimento de isoflurano 2,5-3 V% (Cristália, Itapira, SP, Brasil), procurando manter a concentração alveolar mínima em 1,7-2.

2.1.4. Parâmetros monitorados durante a cirurgia

Com a utilização do monitor de anestesia S/5TM Datex-Ohmeda (GE Medical Systems, Helsinki, Finlândia) foram monitorados frequência cardíaca, oximetria (saturação de hemoglobina), capnometria (fração expirada de CO₂) e pressão venosa não invasiva. A frequência respiratória foi ajustada conforme a capnometria, buscando mantê-la em 35-45 mmHg.

Ao final do procedimento cirúrgico, os animais foram monitorados até o retorno à ventilação espontânea e a recuperação do reflexo de deglutição, para então serem extubados. O excesso de salivação era aspirado. Foi administrado cetoprofeno 1 mg/kg (Sanofi Aventis, Cotia, SP, Brasil) no pós-operatório imediato e 24 horas após.

Após 48 horas do procedimento cirúrgico, os animais foram transportados de volta para o local do criador/fornecedor, onde permaneceram confinados por um período de um mês para então retornar ao centro de pesquisa para a complementação do experimento.

2.2. Procedimento cirúrgico

O material empregado constou de broqueador elétrico de cirurgia otológica (Electric Hand Piece System XL-030, Promeco Indústria Eletromecânica Ltda., Pinheiros, SP, Brasil) com brocas de diamantes com ponteiros anguladas e retas, um microscópio cirúrgico (Vasconcelos, D.F. Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil), uma caixa completa de instrumentos cirúrgicos para estapedectomia e timpanomastoidectomia, incluindo estiletos, espéculos, curetas, retratores e material cirúrgico geral, como tesouras e termocautério (Deltronix Equipamentos Model B 1001, Valleylab, Boulder, EUA). Um sistema de aspiração (AM Dia-Pump Aspirator, Oxel, São Paulo, SP, Brasil) também foi utilizado.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião (o orientador deste estudo) e filmados utilizando câmera Toshiba acoplada ao microscópio cirúrgico. As filmagens foram posteriormente gravadas em DVD (Figura 1).



Figura 1: Ambiente cirúrgico.

Após bloqueio local com cloridrato de bupivacaína 0,75%, foi realizada uma incisão cirúrgica de aproximadamente 2 cm com bisturi elétrico na região endoperiauricular, com exposição da superfície óssea posterior e superior do meato auditivo externo. O meato foi ampliado, e eventuais tortuosidades foram removidas com broca de diamante. Realizou-se um retalho timpanomeatal segundo a técnica descrita por House et al. (12), empregada em estapedectomias.

2.3. Lesão utricular por electrocauterização

O promontório, a janela oval e a redonda, o nervo facial, o corda do tímpano, a apófise piramidal e o ligamento tensor do estribo foram identificados. A seguir, o ligamento tensor do estribo foi seccionado, e foi executada a disjunção da articulação incudoestapediana. A supraestrutura do estribo foi fraturada, e toda sua platina foi removida. Com a broca de diamante, aproximadamente 2 mm da borda posterior da janela oval foram removidos em direção ao nervo facial, resultando no alargamento da janela e facilitando, assim, o procedimento de cauterização do utrículo.

A parede anterior do utrículo, que é parcialmente visível durante a otomicroscopia, foi cauterizada usando o microtermocautério otológico Lavinsky (HCPA, Porto Alegre, Brasil), com ponteira de 0,2 mm por 0,5 segundos, a uma intensidade de 3,5 W. A cauterização foi repetida em três locais próximos um do outro.

O microcautério utilizado neste estudo (Figura 2) permite a realização de microcauterizações com elevado grau de precisão e controle de tempo de exposição e temperatura em baixas potências de saída. O microcautério utiliza ponteiros confeccionados a partir de finos tubos de aço inox, revestidos com material isolante (Capanyl, Porto Alegre, RS, Brasil), com extremidades sem revestimento (superfície ativa) cujo diâmetro varia de 0,2 a 1,0 mm.

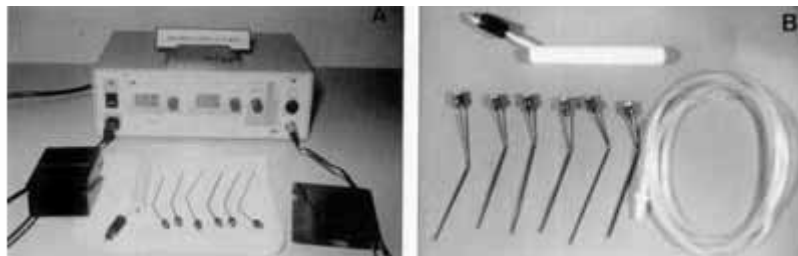


Figura 2: Microcautério: ponteiros com extremidades que variam em diâmetro de 0,2 a 1,0 mm.

A caneta electrocirúrgica consiste de um corpo oco de formato anatômico, usinado em Technyl, ao qual se conectam diversas ponteiros. Um circuito temporizador automático,

comandado por um pedal, garante ajuste preciso do tempo de fornecimento de potência de radiofrequência ao tecido. A potência máxima situa-se em 35 watts RMS, ajustável de 5 a 100%.

O equipamento tem alta frequência de operação (1,2288 MHz), controlada por cristal, e baixa impedância de saída (150 ohms). O modo de operação é temporizado para cauterização, com acionamento controlado diretamente pelo pedal. O tempo de atuação é ajustável de 0,05 a 2 s.

A janela oval foi fechada com tecido adiposo proveniente de região próxima à incisão endoperiauricular e recoberta com Gelfoam[®]. A membrana timpânica foi recolocada e o meato tamponado com Gelfoam[®]. A sutura da incisão cirúrgica endoperiauricular foi realizada em pontos simples com mononylon 3.0. Finalmente, a região foi coberta com curativo compressivo. Foi administrado antibiótico profilático, com ampicilina sódica a 40 mg/kg/dia, um dia antes e até três dias depois da cirurgia.

Um protocolo pós-operatório envolveu observação visual da presença ou ausência de nistagmo, bem como de alterações de equilíbrio estático e dinâmico no pós-operatório imediato (duas, quatro e oito horas após a cirurgia); após 24 horas, observações adicionais foram realizadas objetivando avaliar o estado geral do animal, a presença ou ausência de nistagmo e alterações do equilíbrio.

2.4. Registro dos potenciais evocados auditivos

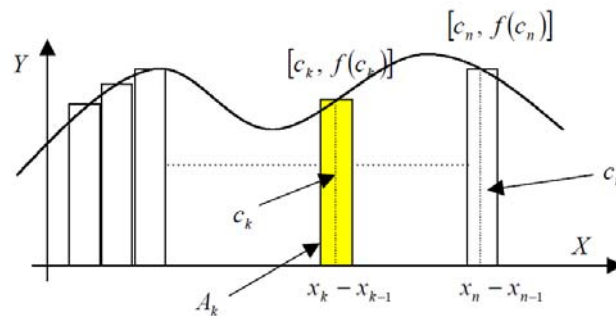
O registro dos potenciais evocados auditivos foi realizado pelo sistema Morfeu All-In-One, desenvolvido por Dolsch Instrumentação Biomédica Ltda. A análise dos registros foi realizada através do *software* Clampfit 9.2, desenvolvido por Axon Instruments.

O método utilizado foi inserção com eletrodo Medelec (Oxford, Reino Unido) de área de 0,07 mm (código N53159), em contato direto com a mucosa do promontório. O eletrodo secundário foi colocado na mucosa nasal.

O estímulo auditivo fornecido junto ao meato acústico externo foi um *tone burst* nas frequências compreendidas entre 4200 e 6820 HZ e intensidade de 82 dB NPS, conforme

protocolo de registros dos limiares eletrofisiológicos dos potenciais cocleares normais em ovelhas (13).

O cálculo das áreas potencial de somação (PS) e potencial de ação (PA) foi feito através da integral de Riemann (Figura 3): uma função $f(x)$, num intervalo $[a,b]$, equivalente à soma de todos os elementos de área sob a curva $f(x)$, ou seja:



Soma das áreas parciais sob a curva que fornece a área total sob a curva.

onde:

c_k coordenada entre x_{k-1} e x_k

$f(c_k)$ ordenada de c_k (altura do retângulo)

$\Delta x_k = x_k - x_{k-1}$ (base do retângulo)

A área do k -ésimo retângulo é dada por $A_k = f(c_k) \cdot \Delta x_k$ somando-se todas as áreas dos retângulos sob a curva $f(x)$, tem-se uma aproximação (devido às quinas dos retângulos) da área sob a curva. Quanto menor for Δx_k , melhor é a aproximação.

Assim:

$$\lim_{\|\Delta x_k\| \rightarrow 0} \sum_{k=1}^n f(c_k) \Delta x_k = \text{área sob a curva } f(x) = A.$$

Figura 3: Função integral de Riemann. Retirado de Buffoni (14).

Para medir o grau da perda auditiva decorrente do procedimento e estimar o novo limiar auditivo, foi utilizada a equação para o cálculo do nível sonoro equivalente (NSE) (Leq) (Figura 4):

$$Leq = 10 \log \frac{1}{T} \int_0^T \frac{P^2(t)}{P_0^2} dt$$

onde:

“*P*” refere-se à pressão sonora instantânea, em N/m²;

“*P*₀” é a pressão sonora de referência (2x10⁻⁵ N/m²);

“*T*” é o tempo de integração.

Figura 4: Equação para o cálculo do nível sonoro. Retirado de Bistafa (15).

2.5. Análise evolutiva da audição

Os animais retornaram para uma nova aferição auditiva um mês após a intervenção cirúrgica, para registro dos potenciais evocados auditivos, com o mesmo protocolo anestésico utilizado no primeiro tempo do experimento. Depois de encerrado o estudo, os animais não foram sacrificados, retornando à fazenda do criador/fornecedor.

2.6. Análise estatística

A análise descritiva das variáveis amplitude e latência dos potenciais evocados cocleares foi realizada por meio da observação do cálculo da média acompanhada pelo DP. Como a variável área dos potenciais evocados cocleares não apresentou distribuição normal, ela foi representada por sua mediana acompanhada do intervalo interquartil.

A comparação das variáveis amplitude e latência antes, durante e após o procedimento foi realizada através da análise de variância de medidas repetidas (*general linear model*) com o teste *post-hoc* de Bonferroni. Para a variável área, foi utilizado o teste não paramétrico correspondente (Friedman). Para localizar diferenças, foi utilizado o teste de Wilcoxon, a cada dois momentos.

A análise de variância de medidas repetidas (*general linear model*) é utilizada para comparar medidas repetidas (mais de dois momentos) de uma mesma variável; quando a variável não apresenta distribuição normal, o teste de Friedman é o seu equivalente não paramétrico. O teste de Bonferroni identifica momentos diferentes caso a análise de variância por medidas repetidas encontre diferença estatisticamente significativa.

Para verificar se houve diferenças estatisticamente significativas na variável área antes e depois do procedimento, antes e durante o procedimento, e durante e depois do procedimento (variáveis quantitativas sem distribuição normal), foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Todos os testes foram realizados na forma bicaudal, admitindo-se como estatisticamente significativos os valores de P menores ou iguais a 0,05. A análise estatística foi executada no *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 10.0.

3. Resultados

Todos os animais se comportaram de maneira dócil durante o período pré-operatório (indução anestésica) e pós-operatório imediato. Não houve casos de hemorragia; apenas um caso de morte por causa desconhecida foi observado 25 dias após o procedimento cirúrgico, durante o confinamento na fazenda do criador.

Foram estudadas oito ovelhas, com medidas da amplitude, latência e relação das áreas PS/PA antes, durante e após o procedimento (Tabela 1).

Tabela 1: Dados gerais da amostra

Variável	Antes	Durante	Depois
Amplitude (mV)	7,253±1,328	5,35±2,27	5,75±0,90
Latência (ms)	3,442±0,65	4,545±0,63	3,715±0,25
Área (mV*ms)	11,7 (9,80-14,1)	5,9 (1,3-10,3)	5,460 (3,50-8,83)

n = 8, média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil).

Através da análise de variância de medidas repetidas, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na comparação da latência (P=0,011), porém não da amplitude (P=0,099). Também foi encontrada diferença na comparação das áreas, através do teste de Friedman (P=0,012).

As Figuras 5 e 6 apresentam o comportamento da amplitude nos três momentos medidos.

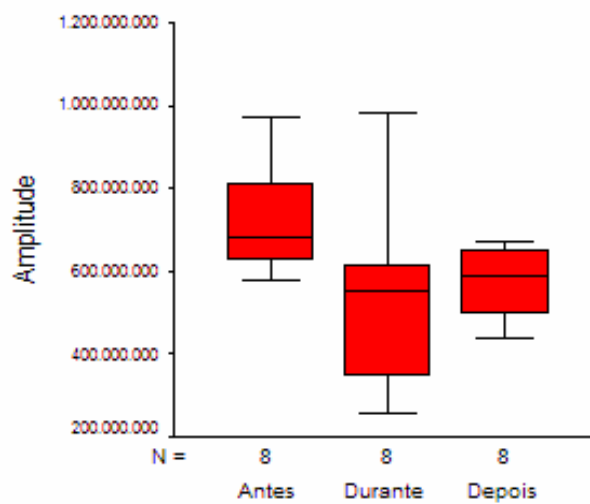


Figura 5: Gráfico *box plot* da amplitude nos três momentos medidos.

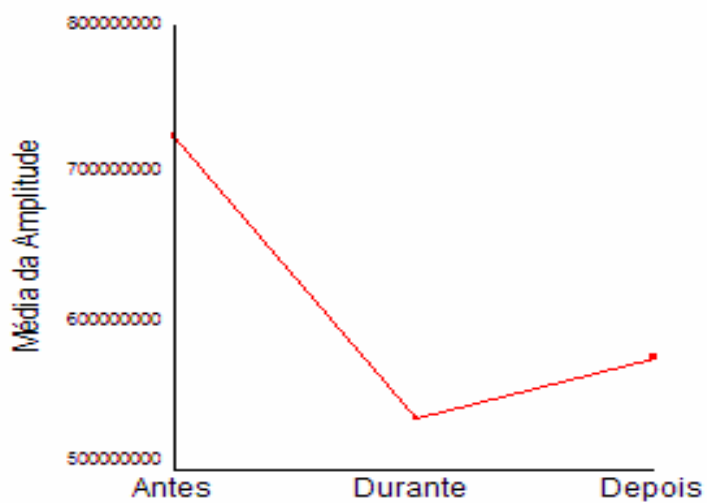


Figura 6: Gráfico da amplitude nos três momentos medidos.

A Tabela 2 apresenta o valor de P do teste de Bonferroni para a variável latência.

Tabela 2: Teste de Bonferroni para a variável latência

Latência	Diferença das médias	P
Antes versus durante	-1,103	0,006
Durante versus depois	-0,830	0,017
Antes versus depois	-0,273	0,591

n=8, média \pm desvio padrão.

As Figuras 7 e 8 apresentam o comportamento da latência nos três momentos medidos.

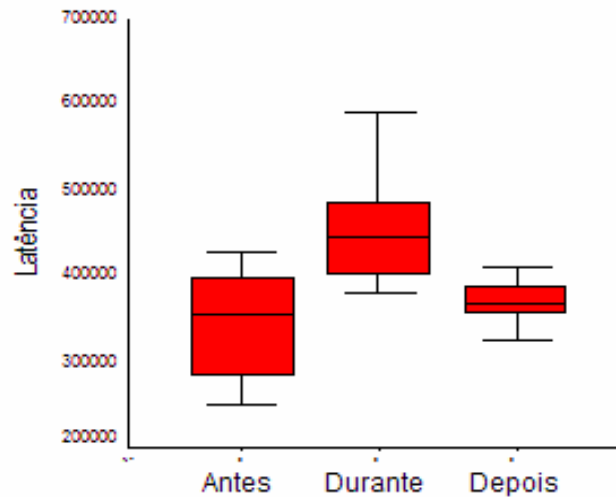


Figura 7: Gráfico *box plot* da latência nos três momentos medidos.

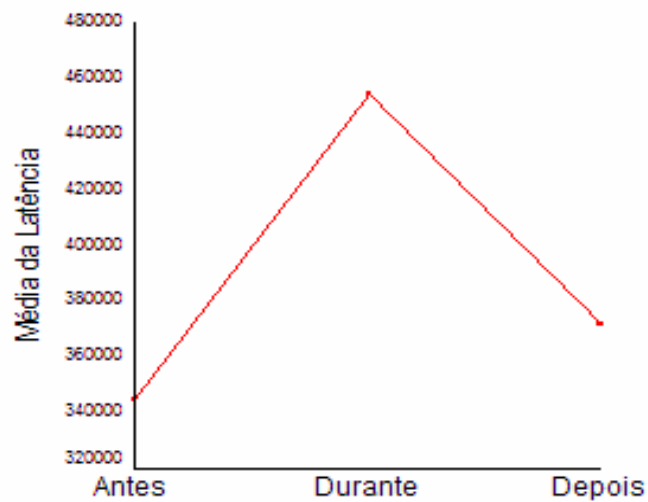


Figura 8: Gráfico da latência nos três momentos medidos.

A Tabela 3 apresenta as comparações da variável área antes e depois do procedimento, antes e durante o procedimento, e durante e depois do procedimento, pelo teste de Wilcoxon.

Tabela 3: Comparação das diferenças da área pelo teste de Wilcoxon

Área (mV*ms)	Diferença das medianas	P
Antes <i>versus</i> durante	5,262	0,0252
Durante <i>versus</i> depois	0,852	0,5752
Antes <i>versus</i> depois	-6,110	0,0122

n=8, mediana (intervalo interquartil), teste de Wilcoxon.

As Figuras 9 e 10 apresentam o comportamento da área nos três momentos medidos.

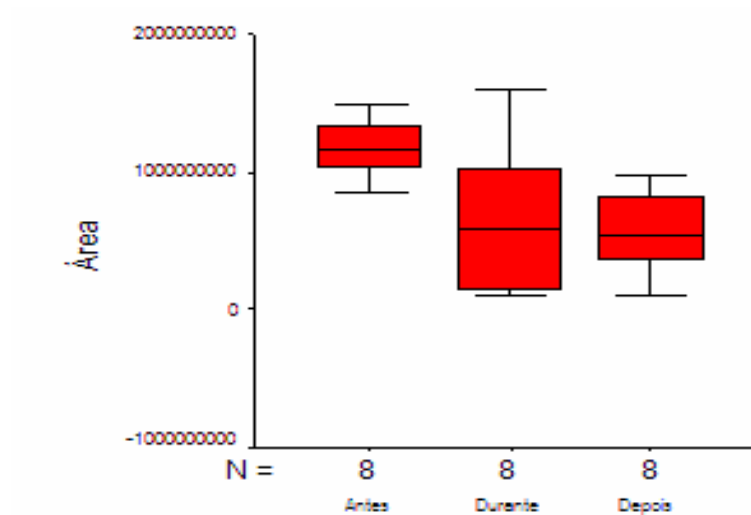


Figura 9: Gráfico *box plot* da área nos três momentos medidos.

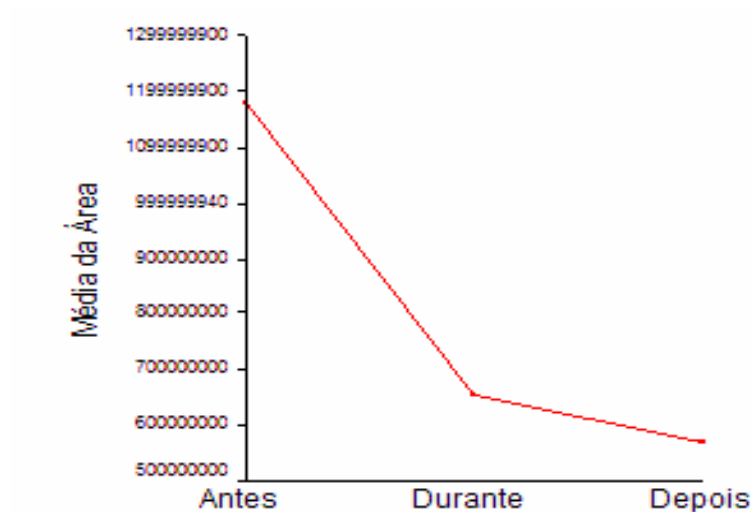


Figura 10: Gráfico da área nos três momentos medidos.

A perda de intensidade da resposta fisiológica ao estímulo inicial de 82 dB após o procedimento foi de 11,8 dB, estimado pelo cálculo do NSE: $\text{Log}(4.200 - 6.820 \times 2 \times 82) = 5,95$, correspondendo à área média da relação PS/PA de 11,7 mV*ms. Mais de 30 dias após o procedimento, a média da área passou a 5.460 mV*ms, com estimativa de NSE de 2,78; recalculando o valor de intensidade de estímulo auditivo, chegou-se a 70,2 dB.

Foi observada em todos os animais, no período pós-operatório imediato até as 24 horas após a cirurgia, a presença de nistagmo horizontal rotatório anti-horário à orelha operada, bem como alterações do equilíbrio estático e dinâmico. Todos os animais permaneceram com inclinação ipsilateral da cabeça à orelha operada por pelo menos 30 dias após o procedimento cirúrgico.

4. Discussão

A função coclear e vestibular normal depende da integridade da orelha interna, com a separação física dos compartimentos endolinfático e perilinfático pelo labirinto membranoso. A presença de distúrbios nessas relações pode levar a uma profunda perda de função. Dessa maneira, os ingressos cirúrgicos na orelha interna têm sido tradicionalmente evitados.

Recentes avanços na cirurgia neuro-otológica realizada em modelos animais têm desafiado a crença tradicional de que a violação do labirinto é incompatível com a audição (16).

Alguns exemplos clínicos sobre a violação inadvertida da orelha interna (17, 18) têm sido relatados, assim como uma cirurgia de ressecção de neurinoma do acústico por via translabiríntica (19), resultando em função coclear normal apesar de o labirinto ter sido intencionalmente destruído.

Os procedimentos de *shunt* endolinfático, como a saculotomia (*tack operation*) e a cocleossaculotomia, cirurgias descritas como técnicas simples, eficazes no tratamento da vertigem em pacientes com doença de Ménière sem resultados para a terapia farmacológica, foram abandonados por alguns autores, que constataram uma piora significativa dos limiares auditivos a longo termo (20).

O presente trabalho procura estabelecer a segurança da “utrículostomia” quanto à perda auditiva. Para maximizar o nível de confiança, optamos por realizar um dano relevante no utrículo. Assim, se mantida a audição, poderíamos configurar mais segurança à

utriculostomia, uma vez que a técnica é muito mais conservadora do ponto de vista da agressão à estrutura utricular.

A exemplo de outros estudos (21), a ovelha se mostrou um modelo animal adequado para cirurgia experimental em otologia. A realização da lesão utricular por electrocauterização foi constatada pela presença de nistagmo e alterações do equilíbrio estático e dinâmico por 24 horas, bem como pela inclinação ipsilateral da cabeça à orelha operada por mais de 30 dias, sinais indicativos de lesão utricular, observados no protocolo pós-operatório (Figura 11).



Figura 11: Inclinação ipsilateral da cabeça à orelha operada, indicativa de lesão utricular.

O protocolo para o registro dos limiares eletrofisiológicos dos potenciais cocleares normais em ovelhas utilizados por Dhiel et al. (13), em que os mesmos níveis de estimulação empregados antes, durante e 30 dias após o experimento, mostrou-se adequado para a avaliação e comparação da audição em nossa amostra.

A análise dos PA cocleares, que representam o mais importante potencial obtido pela eletrococleografia transtimpânica (22) e que refletem a resposta somada das descargas síncronas das milhares de fibras neurais individuais, restritas à região de altas frequências, demonstrou o seguinte:

1) Não houve alterações estatisticamente significativas no parâmetro *amplitude* ao se comparar os resultados antes, durante e um mês após o procedimento ($P=0,099$).

2) No parâmetro *latência*, houve alteração durante o procedimento, porém com recuperação depois de um mês ($P=0,591$), refletindo que o tempo de propagação da onda na cóclea aumentou durante o procedimento cirúrgico mas se recuperou após um mês. Desse modo, podemos inferir que não houve grandes comprometimentos das células ciliadas internas cocleares e do nervo auditivo, fato esse demonstrado quando associamos esse resultado às pesquisas em cobaias (23), onde a ação da excitotoxicidade aguda provoca uma ruptura na terminação do dendrito aferente e apenas um pedaço da membrana pós-sináptica fica ainda ligada à pré-sinapse. Um dia depois do trauma, o dendrito aferente começa a crescer, alguns filopódios alcançam a célula ciliada interna e o potencial coclear começa a se recuperar. Cinco dias depois do trauma, o padrão sináptico normal pode ser novamente observado, resultando em completa recuperação funcional, demonstrada pela normalização do PA coclear. O presente estudo estabelece como resultado que o dano neurosensorial produzido pelo procedimento foi de pequeno porte, tendo em vista a presença de regeneração nervosa 30 dias após, demonstrada pelos potenciais cocleares.

3) A análise da variável *área* foi incluída em nosso estudo por representar também, segundo alguns autores (24, 25), um bom parâmetro de interpretação dos estudos da condução nervosa. O cálculo da relação das áreas PS/PA descrito em alguns estudos (26, 27) e aqui empregado merece destaque como um teste bastante sensível de avaliação da resposta coclear ao estímulo auditivo na doença de Ménière, como também em situações onde existe risco coclear por dano cirúrgico (28).

Por ser a integral de uma função da combinação entre a amplitude e a duração do PA, a integral de Riemann reflete o número e o sincronismo das fibras nervosas ativadas. Em nosso estudo, houve uma diminuição estatisticamente significativa da superfície da área PS/PA ($P=0,0122$) durante o procedimento, a qual permaneceu por um mês após a cirurgia.

Essa diminuição no número e sincronismo das fibras nervosas ativadas pode ser proveniente tanto de algum processo inflamatório decorrente do trauma cirúrgico, como

demonstrou o estudo histológico de lesões provocadas no vestíbulo durante cirurgias de orelha interna realizadas em cobaias (29), como também do processo de degeneração neuronal secundário desencadeado através de cascatas destrutivas ativadas durante a excitotoxicidade mediada por glutamato (30). A maioria desses neurônios em sofrimento consegue se recuperar e restabelecer sinapses com as células sensoriais, enquanto que outros, devido à alteração eletrofisiológica decorrente da homeostase do cálcio, acabam por entrar em apoptose.

É importante ressaltar que o NSE, definido como um nível de ruído contínuo que possui a mesma energia acústica que os níveis oscilantes de origem durante certo período de tempo (15), assim como a fórmula utilizada para seu cálculo, possibilitaram definir em 11,8 dB a perda da intensidade da resposta fisiológica ao estímulo inicial. Assim, a intensidade do estímulo, que, antes do procedimento cirúrgico, era de 82 dB, após um mês chegou a 70,2 dB, manifestado neste estudo pela redução da amplitude da relação de área PS/PA e pelo aumento da latência, indicando que, independentemente do prejuízo observado nas respostas eletrofisiológicas, houve preservação da capacidade auditiva como uma função sensorial.

A associação entre cirurgia utricular e preservação da audição é encontrada em somente duas referências na literatura (31, 32). Descrevendo intervenções nas máculas utriculares através da janela oval, utilizando irradiação pelo *laser* de argônio em cobaias (31) e de CO₂ e KTP em gatos (32), os autores demonstraram que, apesar das evidências histológicas de trauma e da degeneração total do epitélio sensorial, em todos os animais a audição fora preservada, o que vem confirmar também os resultados do presente estudo e a hipótese de que a utriculostomia proposta por Lavinsky teria uma menor repercussão auditiva.

As cirurgias da orelha interna podem resultar em preservação da audição sob determinadas condições, mas o mecanismo responsável pela perda ou pela preservação da audição ainda não está bem claro. Observações histológicas nas quais as células ciliadas cocleares foram preservadas após extensivo rompimento do vestíbulo sugerem que a causa

da perda auditiva é mais eletromecânica do que relacionada com morte celular (33). Outros autores também concluíram que a vedação do labirinto membranoso parece ser um passo crítico na preservação da audição após a abertura da orelha interna (34-36). Essa conclusão implica que, se um método permite compartimentar o vestíbulo da cóclea, a perda auditiva permanente após labirintectomia pode ser evitada, e a completa remoção do vestíbulo com preservação da função coclear pode ser viável. As pesquisas cirúrgicas que utilizaram *laser* no labirinto e a técnica de utriculostomia parecem preencher esse requisito.

Outra importante consideração para o tratamento da doença de Ménière é que a orelha com hidropisia pode ser mais susceptível ao dano cirúrgico do que ouvidos normais. Silverstein e Griffin (37) observaram uma alta incidência de perda auditiva sensorineural em pacientes com doença de Ménière submetidos a labirintectomia. Antonelli (38) também demonstrou uma alta incidência de perda auditiva após a ablação de canais semicirculares com *laser* em cobaias com hidropisia endolinfática experimental quando comparadas com cobaias normais. Em nosso estudo, houve preservação da audição nas orelhas de ovinos que não apresentavam hidropisia endolinfática, sugerindo que estudos adicionais precisam ser realizados para confirmar esse fato.

Experimentos prévios têm sugerido que os mecanismos de perda auditiva após lesões da orelha interna envolvem outros fatores além da perda das células ciliadas (16, 33). Sendo assim, torna-se difícil identificar fatores cirúrgicos que influenciem a preservação ou a perda da audição. Por exemplo, pode ser que, com a prática do cirurgião, as lesões se tornem mais precisas e involuntariamente menos traumáticas. Em nosso experimento, todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião, cuja experiência foi adquirida em trabalho anterior (11), e foi demonstrado que o utrículo da ovelha é capaz de suportar um trauma cirúrgico sem a completa perda da função coclear. Esse resultado contribui para a validação da conduta inovadora e simplificada para o tratamento cirúrgico da vertigem incapacitante na doença de Ménière proposta por Lavinsky.

A cirurgia da orelha interna com preservação da audição é um importante desafio em procedimentos neuro-otológicos. A habilidade na execução de procedimentos seletivos

no órgão vestibular aumenta o potencial para a concepção de novos tratamentos das labirintopatias incapacitantes.

5. Conclusão

A intervenção no utrículo executada no presente estudo permitiu concluir que, dependentemente, do prejuízo observado nas respostas eletrofisiológicas durante e 1 mês após o procedimento cirúrgico, houve preservação auditiva nas ovelhas operadas.

6. Referências

1. Costa Filho AO, Sanches F. Microlesões labirínticas experimentais induzidas. Rev Bras Otorrinolaringol 1971;37(2):201-5.
2. Lavinsky L, Lavinsky M. Surgical treatment of vertigo. Acta ORL 2003;22(2).
http://www.actaorl.com.br/detalhe_artigo.asp?id=106
3. Lavinsky L. Tratamento cirúrgico do paciente vertiginoso. In: Lavinsky L, editor. Tratamento em otologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 580-8.
4. Wolfson RJ, Cutt RA, Ishiyama E, Myers D. Cryosurgery of the labyrinth: preliminary report of a new surgical procedure. Laryngoscope 1966;76:733-57.
5. Hammerschlag PE, Schuknecht HF, House WF. Cryosurgery of the promontory. Otolaryngol Clin North Am 1968;1:669-81.
6. House WF. Subarachnoid shunt for drainage of endolymphatic hydrops: a preliminary report. Laryngoscope 1962;72:713.
7. Silverstein H, Smouha EE. Retrosigmoid-internal auditory canal approach vs. retrolabyrinthine approach for vestibular neurectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 1987;96:300-7.
8. Silverstein H, Norrel H, Smouha EE. Transmeatal labyrinthectomy approach for vestibular neurectomy. Laryngoscope 1976;86:1777-91.
9. Arenberg AK, Gibson WP. Resultados do tratamento cirúrgico de doença de Ménière refratária à terapia medicamentosa. Rev Bras Otorrinolaringol 1989;31(1):55.
10. Arenberg AK, Gibson WP. Nondestructive surgery for vertigo. In: Pillsbury H, editor. Operative challengers in otolaryngology head and neck surgery. St. Louis: Year Book; 1990.
11. Lavinsky L, Goycoolea M, Ganança MM, Zwetsch Y. Surgical treatment of vertigo by utriculostomy: an experimental study in sheep. Acta Otolaryngol (Stockh). 1999;119:522-7.
12. House WF, Gardner G, Hughes RL. Middle cranial fossa approach to acoustic tumor surgery. Arch Otolaryngol 1968;88:631-41.

13. Diehl R, Dolganov A, Lavinsky L. Estudo das alterações da atividade elétrica coclear através da eletrococleografia transtimpânica após indução de hiperinsulinemia aguda em modelo animal [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
14. Buffoni SO. Integral definida ou de Riemann. www.professores.uff.br/salete/cdii/a6.pdf
15. Bistafa SR. Acústica aplicada ao controle do ruído. São Paulo: Edgar Blucher; 2006.
16. Smouha EE, Namdar I, Michaelides EM. Partial labyrinthectomy with hearing preservation: an experimental study in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(6):777-84.
17. Bumsted RM, Sade J, Dolan KD, McCabe BF. Preservation of cochlear function after extensive labyrinthine destruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;86:131-7.
18. Ars B, Claes J, Casselman J, Ars-Piret M. Preservation of cochlear function after extensive labyrinthine destruction. *Am J Otol* 1996;17:40-5.
19. Smith PG, Bigelow Dc, Kletzker GR. Hearing preservation following a transtemporal resection of an acoustic schwannoma: a case report. *Am J Otol* 1993;14:434-6.
20. Giddings NA, Shelton C, O'Leary MJ, Brackmann DE. Cochleosacculotomy revisited. Long-term results poorer than expected. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(10):1150-2.
21. Lavinsky L, Goycoolea M. In search of a teaching, training and experimental model for otologic surgery: a study of sheep ear anatomy. In: Tos M, Thomsen J, Balle V, editors. *Recent advances in otitis media*. Amsterdam: Kugler; 1999. p. 341-8.
22. Albernaz PLM, Fukuda Y, Ganança MM. ECochG - Experiência de três anos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1977;43:131-44.
23. Pujol R. Promenade autour de la cochlée [web site]. www.cochlea.org.
24. Stalberg E, Erdem H. Nerve conductive studies. *Neurobiology* [web site]. http://www.thaineurology.com/ncs_review.htm.
25. Chan RC, Hsu TC. [Surface area - a new parameter for CMAP reading]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1989;43(5):285-91.

26. Ferraro JA, Tibbils RP. SP/AP area ratio in the diagnosis of Ménière disease. *Am J Audiol* 1998;8:1059-67.
27. Devaiah AK, Kristen L, Dawson BA, Ferraro JA, Ator GA. Utility of area curve ratio electrocochleography in early Ménière disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):547-51.
28. Ferraro JA, Krishnan G. Cochlear potentials in clinical audiology. *Audiol Neurootol* 1997;2(5):241-56.
29. Smouha EE. Surgery of the inner ear with hearing preservation: serial histological changes. *Laryngoscope* 2003;113:1439-49.
30. Lima RR, Costa AMR, Souza RD, Gomes-Leal W. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. *Rev Para Med* 2007;21(1):27-31.
31. Okuno T, Nomura Y, Young YH. Ablation of otolithic organs with argon laser. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;481:607-9.
32. Lundy L. The effect of CO(2) and KTP laser on the cat saccule and utricle. *Laryngoscope* 2009;119(8):1594-605.
33. Smouha EE, Inouye M, Sobol LL, Slepecky NB. Histologic changes after semicircular canal occlusion in guinea pigs. *Am J Otol* 1999;20:632-8.
34. McElveen JT, Wilkins RH, Molter DW, Erwin AC, Wolford RD. Hearing preservation using the modified translabyrinthine approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:671-9.
35. Gjuric M, Wigard WE, Hagemann W. Selective resection of the semicircular canal of rabbits with preservation of hearing. *Acta Otolaryngol (Stochk)* 1992;12:907-15.
36. Isaacson DJ, Antonelli PJ. Labyrinthine fenestration in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:394-9.
37. Silverstein H, Griffin. Diagnostic labyrinthotomy in otologic disease. *Arch Otolaryngol* 1970;91:414-23.

38. Zanetti D, Civiero N, Tonini M, Antonelli AR. Fast vestibular compensation induced by levosulpiride in acute vertigo attacks. In: In: Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP, Tran Ba Huy P, editors. Ménière's disease update. The Hague: Kugler; 1999. p. 727-36.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**ASSESSMENT OF COCHLEAR EVOKED POTENTIALS AFTER ELECTROCAUTERY-INDUCED TRAUMA TO THE UTRICLE IN AN ANIMAL MODEL****Authors:**

Francisco Carlos Zuma e Maia

Alexandre Dolganov

Luiz Lavinsky

Institution where the study was carried out:

Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Bairro Rio Branco, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 (51) 2101.8232.

Correspondence:

Francisco Carlos Zuma e Maia

Rua Ipiranga, 95, sala 604, Centro

CEP 92010-290 – Canoas, RS, Brazil

Tel.: +55 (51) 3472.1820 / +55 (51) 9983.1319

E-mail: zumaemaia@gmail.com

Abstract

Objective: Based on the operational hypothesis that the outcome of an electrocautery-induced utricular trauma does not interfere with cochlear function, due to the absence of an anatomical and functional correlation between the utricle and cochlea, the objective of this study was to determine whether any changes would occur in the electrical potentials evoked in the cochlea and auditory nerve before, during and one month after the surgical procedure in an animal model.

Methods: Experimental study carried out in the Animal Experiment Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Center, southern Brazil. Eight sheep underwent electrocautery-induced utricular trauma, and their cochlear function was assessed via electrocochleography, by the recording of electrical evoked potentials, in the preoperative, immediate postoperative and medium-term postoperative periods. The results were analyzed statistically.

Results: The method employed was appropriate to cause utricular injury and to assess cochlear function. There was no statistically significant variation in amplitude ($P=0.099$) and latency ($P=0.591$) before and one month after the surgical procedure. There was a statistically significant change in the summing potential/action potential area ratio ($P=0.0122$), representing a calculated loss of 11.8 dB.

Conclusion: The results indicate hearing preservation in the animals submitted to utricular trauma.

Keywords: Meniere's Disease; surgery of the inner ear; utriculostomy; utricular trauma; hearing preservation.

1. Introduction

Since 1878, when Kessel mobilized the stapes in cases of otosclerosis for hearing recovery, otologists have engaged in research to develop surgical techniques that enable the approach to the labyrinth (otic capsule and membranous labyrinth) for recovery of the auditory function and removal of the agent causing organ dysfunction or the patient's clinical symptoms (hypoacusis, vertigo and tinnitus) (1).

Surgeons, however, were aware that such interventions could damage labyrinthine structures extremely sensitive to vibration, as well as endolymph flow, and tried to avoid a surgical approach to the inner ear, acting fairly distant from the cochlea.

Historically, there is a considerable literature on surgical procedures proposed for the treatment of vertigo, according to the underlying disease (2). In Meniere's disease, for example, some of the techniques used act on the distal or proximal endolymphatic system (3); others act on portions of the labyrinthine capsule, such as cryosurgery, establishing a fistula in the lateral semicircular canal (4) or on the promontory, with an otic-perotic shunt (5). Other approaches include selective vestibular neurectomy via middle fossa (6), retrolabyrinthine neurectomy (7), and retrosigmoid neurectomy (8). Finally, there are techniques (labyrinthectomies and translabyrinthine neurectomies) which partially or totally remove the damaged labyrinth (9, 10).

A new surgical alternative for Meniere's disease, which is still in the experimental stage, is the method proposed by Lavinsky et al. 1999 (11), the so-called utriculostomy, which consists in obtaining a permanent fistula in the membranous labyrinth, so as to establish communication between the endolymphatic and perilymphatic spaces at the utricle level. The method was performed in sheep through the oval window, using a radiofrequency microcautery with a timer to control temperature and exposure time. Since this method does not act on the saccule, which is intimately related to the anatomical and functional unit, the cochlea, the authors expect to demonstrate that the utriculostomy will produce less cochlear repercussion than sacculotomies, which generate a high incidence of neurosensory hypoacusis.

In the study by Lavinsky et al. (1999), the reconstitution of a fragile new membrane was histologically demonstrated, which would probably play a role as a discharge “valve” in situations in which hydrops can occur. However, the demonstration of the hypothesis that the approach to the utricle would preserve hearing was still pending.

This study aims to demonstrate the repercussions on hearing of a relevant injury to the utricle. For this purpose, we opted for a utricular injury higher than the creation of a fistula, that is, an electrocautery-induced utricular trauma.

Based on the operational hypothesis that the electrocautery-induced utricular trauma would not affect hearing, the objective of this study was to determine whether any changes would occur in the electrical potentials evoked in the cochlea and auditory nerve in sheep.

2. Methods

This experimental study was conducted in the Animal Experiment Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Center, southern Brazil, in accordance with the international procedures and regulating rules of research involving living animals (Guiding Principles in the Care and Use of Animals, DHEW Publication, NIH, 80-23).

Sample size calculation was determined based on a pilot study including four animals, in which the paired-sample Student *t* test was used in the comparison between preoperative and immediate postoperative means, as well as in the evaluation of the preoperative and medium-term (one month) postoperative periods with magnitude of effect of 2 standard deviations (SD), $\alpha = 0.05$, and 90% power.

Exclusion criteria were: due to anatomical reasons of the external acoustic meatus, the test and surgical procedure could not be performed; the animal died during the experimental study period. The animals which showed normal cochlear potentials before the surgical procedure were included in the study.

Eight female Texel sheep, with 40 kg mean live weight and aged around 18 months, were submitted to the assessment of cochlear evoked potentials before, during and four weeks after electrocautery-induced utricular trauma. The animals were not killed and were

taken to their place of origin as soon as possible after the end of the experiment. One animal was excluded from the study due to death from unknown cause 25 days after the surgical procedure.

2.1. Anesthesia

2.1.1. Preoperative preparation

The animals arrived in the Animal Experiment Unit one day prior to the surgical procedure for reduction of transport stress. During this period, the animals were deprived of food for 24 hours and water for 18 hours prior to the experiment, and submitted to trichotomy of the operative field and sites for the placement of the cautery plates.

2.1.2. Preanesthetic medication

The animals received 0.3 mg/kg morphine (Cristália, Itapira, SP, Brazil) intramuscularly. After 15 minutes, the animal was restrained and taken to the operating room, where it was secured in lateral decubitus position. Before anesthetic induction, venous access was established in the cephalic vein, with an 18G peripheral venous catheter (Jelco®, Johnson & Johnson) for fluid therapy, and 100% oxygen was delivered via face mask for 5 minutes. At this moment, 22 mg/kg cefazolin (Eurofarma, Itapevi, SP, Brazil) was administered intravenously.

2.1.3. Anesthetic induction

The animals received 0.25 mg/kg midazolam (Cristália, Itapira, SP, Brazil) and 8 mg/kg ketamine (Syntec, Cotia, SP, Brazil) intravenously, were intubated with 7.0-7.5 endotracheal tube, and maintained on mechanical ventilation (Takaoka - Fuji Maximus anesthesia workstation, tidal volume of 10mL/Kg), with 2.5-3.0% isoflurane (Cristália, Itapira, SP, Brazil), trying to maintain the minimum alveolar concentration (MAC) at 1.7-2.

2.1.4. Parameters monitored during surgery

Using the Datex-Ohmeda S/5™ Anesthesia Monitor (GE Medical System, Helsinki, Finland), heart rate, oximetry (hemoglobin saturation), capnometry (fraction of exhaled CO₂), and noninvasive venous pressure were monitored. Respiratory frequency was adjusted according to the capnometry, trying to maintain frequency between 35-45 mmHg.

At the end of the surgical procedure, monitoring was carried out until spontaneous ventilation returned and animals regained swallowing function, when they were extubated. Excess saliva was aspirated. The animals received 1mg/kg ketoprofen (Sanofi Aventis, Cotia, SP, Brazil) in the immediate postoperative period and 24 hours postoperatively.

After 48 hours of the surgical procedure, the animals were taken back to the breeder's/supplier's facilities, where they were placed in confinement for 1 month before returning to the Research Center for completion of the experiment.

2.2. Surgical procedure

The apparatus used consisted of: electric otological surgical drill (Electric Hand Piece SystemXL-030; Promeco Indústria Eletromecânica Ltda., Pinheiros, SP, Brazil) with cutting diamond pointers and straight and angulated hand pieces, a surgical microscope (Vasconcelos; D.F. Vasconcelos, São Paulo, SP, Brazil), a complete surgical instrument box for stapedectomy and tympanomastoidectomy, including stylets, specula, curettes, retractors, and general surgical material, such as scissors and thermocautery (Deltronix Equipments Model B 1001; Valleylab, Boulder, USA). An aspiration system (AM Dia-Pump Aspirator; Oxel, São Paulo, SP, Brazil) was used.

All surgical procedures were performed by the same surgeon (adviser in the present study) and recorded using a Toshiba video camera attached to the surgical microscope. All images were then stored on DVD (Figure 1).



Figure 1: Surgical environment.

After blockade with 0.75% bupivacaine hydrochloride, an approximately 2-cm surgical incision was performed with an electric scalpel in the endoperiauricular region, with exposure of the posterior and upper osseous surface of the external auditory meatus (EAM). EAM was widened and occasional tortuosities were removed with the diamond drill. A tympanomeatal flap was elevated following the technique described by House et al. (12) and employed in stapedectomy.

2.3. Electrocautery-induced utricular trauma

The promontory, the oval and round windows, the facial nerve, the chorda tympani, the pyramidal apophysis, and the tensor ligament of the stapes were identified. The tensor ligament of the stapes was then sectioned and the incudostapedial joint was disarticulated. The stapes suprastructure was fractured, and all of the platina was removed. With the diamond drill, approximately 2 mm of the posterior rim of the oval window was removed

toward the facial nerve, thus enlarging the oval window and facilitating the cauterization procedure in the utricle.

The anterior wall of the utricle, which is partially visible during otomicroscopy, was cauterized using the Lavinsky/HCPA otologic microthermocautery with a 0.2-mm pointer for 0.5 s at intensity of 3.5 W. The cauterization was repeated in three locations, close to one another.

The microcautery used in this study (Figure 2) was designed to allow high-precision performance of microcauterization and control of temperature and exposure time in low output power. Microcautery pointers were manufactured using slim pieces of stainless steel tubing, covered with insulation (Capanyl, Porto Alegre, RS, Brazil), with 0.2- to 1.0-mm-diameter uncovered tips (active surface).

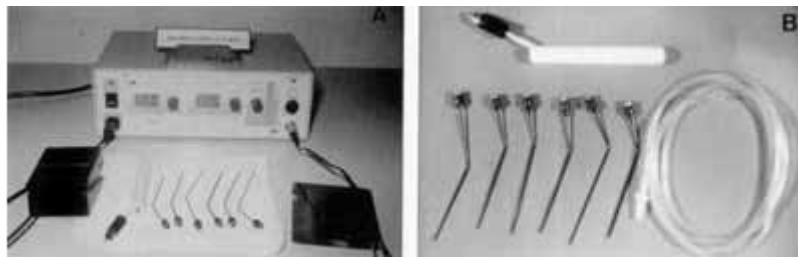


Figure 2: Microcautery: pointer tips ranging from 0.2 to 1.0 mm in diameter.

The electrosurgical pencil consists of a hollow anatomical cylindrical stick, made of Technyl, to which several pointers are connected. A pedal-operated automatic timer device ensures a precise setting of time for radiofrequency power supply to the tissue. Maximum power is set at 35 watts RMS, adjustable from 5 to 100%.

The equipment operates at crystal-controlled high frequency (1.2288 MHz) and low output impedance (150 ohms), in a fixed time-controlled operation mode set for each cauterization, with start operation directly controlled by pedal actuation. Operating time is adjustable from 0.05 to 2 s.

The oval window was closed with adipose tissue taken from the region next to the endoperiauricular incision and then covered with Gelfoam[®]. The tympanum was restored and

the meatus was packed with Gelfoam[®]. Endoperiauricular incision was sutured with 3.0 mononylon simple stitches. The region was finally covered with a compressive dressing. The animals received antibiotic prophylaxis with sodium penicillin (40 mg/kg/day) one day before and up to three days after surgery.

Postoperative protocol involved visual observation of the presence or absence of nystagmus, as well as alterations in static and dynamic balance, in the immediate postoperative period (2, 4 and 8 hours after surgery); after 24 hours, additional observations were performed regarding the animal's general status and the presence or absence of nystagmus and alterations in balance.

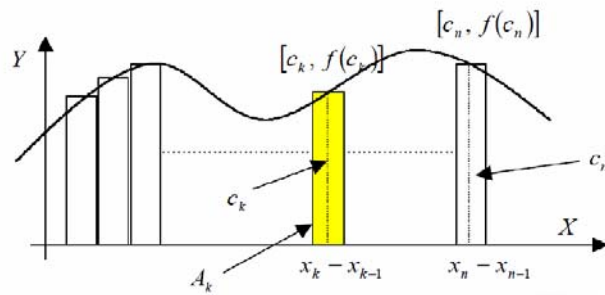
2.4. Recording of auditory evoked potentials

Auditory evoked potentials were recorded using a Morpheus All-In-One system developed by Dolsch Biomedical Instrumentation Ltda.). The recordings were analyzed using the Clampfit 9.2 software developed by Axon Instruments.

A needle electrode (Medelec Ltd, Oxford, UK) with a surface area of 0.07 mm was inserted in direct contact with the promontory mucosa. The secondary electrode was placed in the nasal mucosa.

A tone burst stimulus was delivered at the external acoustic meatus in frequencies ranging between 4200-6820 HZ and intensity of 82 SPL, according to the protocol of electrophysiological threshold recording of normal cochlear potentials in sheep (13).

Summating potential (SP) and action potential (AP) areas were calculated using the Riemann integral (Figure 3): a function $f(x)$ on an interval $[a,b]$, equivalent to the sum of all elements of the area under the curve $f(x)$, that is:



Sum of the partial areas under the curve that provide the total area under the curve.

where:

c_k coordinate between x_{k-1} and x_k

$f(c_k)$ ordinate of c_k (height of rectangle)

$\Delta x_k = x_k - x_{k-1}$ (base of rectangle)

The area of k-dth rectangle is given by $A_k = f(c_k) \cdot \Delta x_k$ adding up all areas of the rectangles under the curve $f(x)$, we obtain an approximation (due to the edges of the rectangles) of the area under the curve. The lesser the Δx_k , the better the approximation.

$$\lim_{\|\Delta x_k\| \rightarrow 0} \sum_{k=1}^n f(c_k) \Delta x_k = \text{area under the curve } f(x) = A.$$

Figure 3: Riemann integral. Extracted from Buffoni (14).

To measure the degree of procedure-related hearing loss and to estimate the new hearing threshold, we used the equation to calculate the equivalent sound level (ESL) (L_{eq}) (Figure 4):

$$L_{eq} = 10 \log \frac{1}{T} \int_0^T \frac{P^2(t)}{P_0^2} dt$$

where:

“P” refers to instantaneous sound pressure, in N/m²;

“P₀” is the reference sound pressure (2x10⁻⁵ N/m²);

“T” is the integration time.

Figure 4: Equation to calculate the equivalent sound level. Extracted from Bistafa (15).

2.5. Hearing progress analysis

The animals returned for a new hearing measurement one month after the surgical intervention, for recording of auditory evoked potentials, with the same anesthetic protocol

used in the first part of the experiment. After completion of the study, the animals were not killed, returning to the breeder's/supplier's farm.

2.6. Statistical analysis

Descriptive analysis of the variables amplitude and latency of cochlear evoked potentials was performed based on the calculation of the mean and standard deviation. Since the variable area of cochlear evoked potentials did not have a normal distribution, it was expressed as median and interquartile range.

The variables amplitude and latency were compared at the time points before, during and after procedure using the analysis of variance of repeated measurements (General Linear Model), with Bonferroni post hoc test. The corresponding nonparametric test was used for the variable area: the Friedman test. The Wilcoxon test was used to find differences by comparing two experimental time points.

The analysis of variance of repeated measurements (General Linear Model) is used to compare repeated measurements (more than two time points) of the same variable; when the variable does not have a normal distribution, the Friedman test is its nonparametric equivalent. The Bonferroni test identifies different time points if the analysis of variance of repeated measurements finds any statistically significant differences.

To verify whether there was a statistically significant difference in the variable area at the time points before vs. after, before vs. during, and during vs. after procedure, the nonparametric Wilcoxon test was used to compare the quantitative variables without normal distribution.

All tests performed were two-tailed, and P values less than or equal to 0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0 for Windows.

3. Results

All animals behaved in a docile way during the preoperative period (anesthetic induction) and immediate postoperative period. There were no cases of bleeding; only one death from unknown cause 25 days after the surgical procedure, during confinement in the breeder's farm.

Eight sheep were studied, with measurement of amplitude, latency and SP/AP area ratio before, during and after the procedure (Table 1).

Table 1: General data from the study population

Variable	Before	During	After
Amplitude (mV)	7.253±1.328	5.35±2.27	5.75±0.90
Latency (ms)	3.442±0.65	4.545±0.63	3.715±0.25
Area (mV*ms)	11.7 (9.80-14.1)	5.9 (1.3-10.3)	5.460 (3.50-8.83)

n=8, mean±standard deviation, median (interquartile range).

The analysis of variance of repeated measurements revealed statistically significant differences in the comparison of latency ($P=0.011$), but not in that of amplitude ($P=0.099$). A difference was also found in the comparison of areas, through the Friedman's test ($P=0.012$).

Figures 5 and 6 show the behavior of amplitude at the three experimental time points:

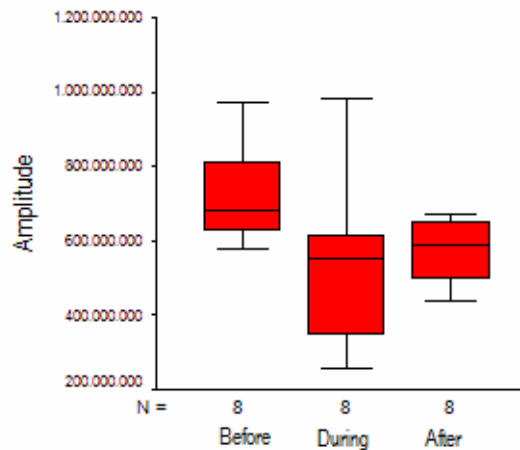


Figure 5: Box plot graph of amplitude at the three experimental time points.

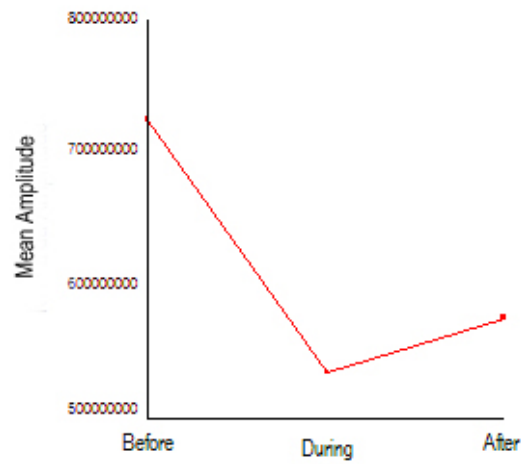


Figure 6: Graph of amplitude at the three experimental time points.

Table 2 shows Bonferroni test P value for the variable latency.

Table 2: Bonferroni test for the variable latency

Latency	Difference in mean	P
Before vs. during	-1.103	0.006
During vs. after	-0.830	0.017
Before vs. after	-0.273	0.591

n=8, mean±standard deviation.

Figures 7 and 8 show the behavior of latency at the three experimental time points:

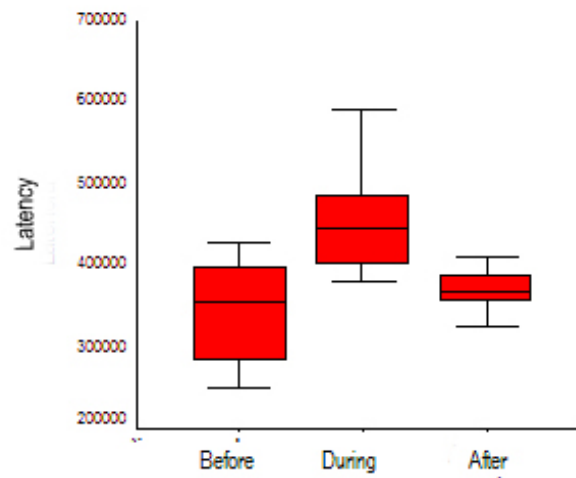


Figure 7: Box plot graph of latency at the three experimental time points.

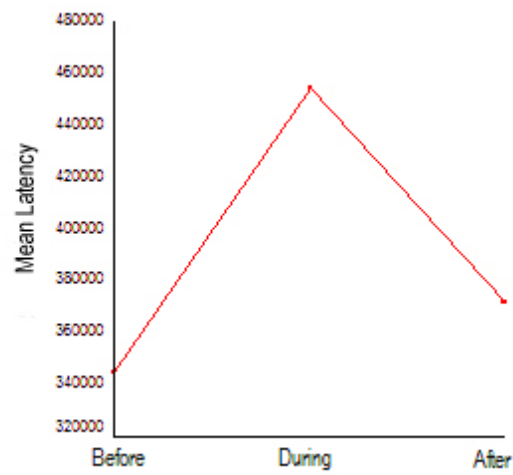


Figure 8: Graph of latency at the three experimental time points.

Table 3 shows the comparisons between the variable area at the experimental time points: before vs. after; before vs. during; and during vs. after procedure (by Wilcoxon test).

Table 3: Comparison of differences in area by Wilcoxon test

Area (mV*ms)	Difference in median	P
Before vs. during	5.262	0.025 ²
During vs. after	0.852	0.575 ²
Before vs. after	-6.110	0.012 ²

n=8, median (interquartile range), Wilcoxon test.

Figures 9 and 10 show the behavior of area at the three experimental time points:

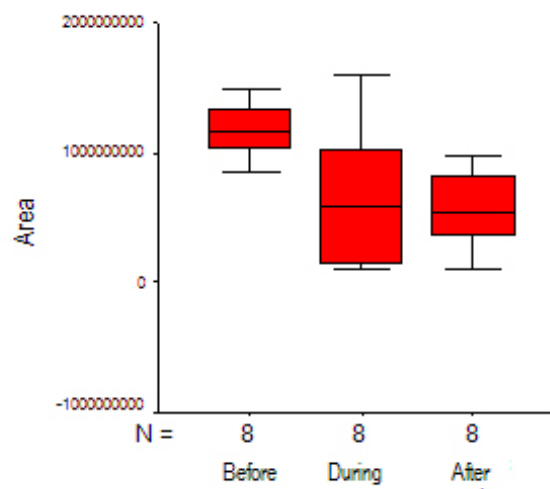


Figure 9: Box plot graph of area at the three experimental time points.

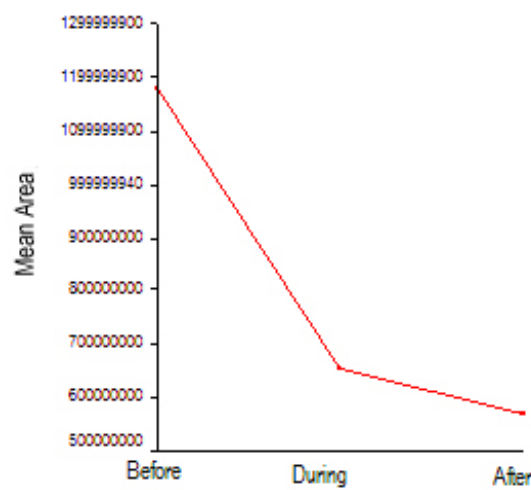


Figure 10: Graph of area at the three experimental time points.

Loss of intensity in the physiological response to the initial stimulus of 82 dB after the procedure was 11.8 dB, estimated from the calculation of the equivalent sound level (ESL): $\text{Log}(4.200 - 6.820 \times 2 \times 82) = 5.95$ corresponding to the mean SP/AP area ratio of 11.7 mV*ms; 30 days after the procedure the mean area was 5.460 mV*ms, with ESL estimated at 2.78, which, once the value of auditory stimulus intensity was recalculated, resulted in 70.2 dB.

In the immediate postoperative period and 24 hours after surgery, we observed in all animals the presence of horizontal nystagmus rotating counterclockwise to the operated ear, as well as alterations in static and dynamic balance. All animals remained with ipsilateral inclination of the head toward the side of the operated ear for at least 30 days after the surgical procedure.

4. Discussion

Normal cochlear and vestibular function depends on the integrity of the inner ear, with a physical separation of endolymphatic and perilymphatic compartments by the membranous labyrinth. Disorders occurring between these relationships may lead to a deep loss of function. Therefore, surgical entry into the inner ear has been traditionally avoided.

Recent advances in neurotologic surgery in animal models have challenged the traditional belief that violating the labyrinth is incompatible with hearing (16).

Some clinical evidence on inadvertent violation of the inner ear (17, 18) and a surgery for resection of an acoustic neurinoma using the translabyrinthine approach resulted in normal cochlear function (19), despite the intentional destruction of the labyrinth.

Endolymphatic shunt procedures, such as sacculotomies (Tack operation) and cochleosacculotomy, a surgery described as a simple technique, effective in the treatment of vertigo in patients with Meniere's disease in whom medical therapy has failed, have been abandoned by some authors who observed significant long-term worsening of hearing thresholds in these patients (20).

The present study aims to establish the safety of utriculostomy regarding hearing loss. In order to maximize the confidence level of this decision, we opted to produce a relevant injury to the utricle so that, if hearing was preserved, safety regarding utriculostomy could be well grounded, since this procedure is much more conservative, in terms of aggressiveness, to the utricular structure.

As in other studies (21), sheep was an appropriate animal model for experimental surgery in otology. The electrocautery-induced utricular trauma was confirmed by the presence of nystagmus and alterations in static and dynamic balance for 24 hours, as well as by the ipsilateral inclination of the head toward the side of the operated ear for at least 30 days, which are signs indicative of utricular trauma, as observed in the postoperative protocol (Figure 11).



Figure 11: Ipsilateral inclination of the head toward the side of the operated ear indicating utricular trauma.

The protocol for electrophysiological threshold recording of normal cochlear potentials in sheep used by Dhiel et al. (13), in which the same stimulus levels were employed before, during and 30 days after the procedure, proved to be appropriate to asses and compare hearing preservation/loss.

The analysis of cochlear action potential parameters, representing the most important potential obtained by transtympanic electrocochleography (22) and reflecting the sum of the responses of synchronous discharges of thousands of individual nerve fibers, which are limited to high-frequency bands, showed that:

1) There were no statistically significant alterations in the parameter *amplitude* when comparing the results before, during and after 1 month ($P=0.099$).

2) In the parameter *latency*, there was alteration during the procedure, but with recovery after 1 month ($P=0.591$), revealing that wave propagation time in the cochlea increased during the surgical procedure, with recovery after 1 month. Therefore, we may infer that internal ciliated cells of the cochlea and the auditory nerve were not extensively compromised, which was demonstrated when we associated this result with studies in guineas pigs (23), in which the action of acute exocytotoxicity was shown to cause a rupture in the ending of the afferent dendrite, and only one part of the postsynaptic membrane remains attached to the presynaptic. One day after the trauma, the afferent dendrite begins to grow, some filopodia reach the internal ciliated cell, and recovery of cochlear potential starts. Five days after the trauma, normal synaptic pattern can be observed again, resulting in complete functional recovery, evidenced by the normalization of cochlear action potential. The present study establishes, based on the results, that the neurosensory damage caused by the procedure was small, bearing in mind that nerve regeneration occurred after 30 days, as demonstrated by cochlear potentials.

3) The analysis of the variable *area* was included in our study since it also represents a good parameter of interpretation of nerve conduction studies, according to some authors (24, 25). The calculation of the SP/AP area ratio, described in some studies (26, 27) and used in the present study, stands out as a very sensitive test to assess cochlear response to hearing stimulus in Meniere's disease, as well as in situations in which the cochlea is at risk due to surgical injury (28).

Since SP/AP area ratio is the integral of a function of the combination between amplitude and duration of action potential, Riemann integral reflects the number and

synchronism of activated nerve fibers. In our study, there was a statistically significant decrease in the SP/AP area ratio ($P=0.012^2$) during the procedure, which remained after 1 month.

This decrease in the number and synchronism of activated nerve fibers may originate from some inflammatory process resulting from surgical trauma, as demonstrated in the histological study of injuries to the vestibule caused by surgery of the inner ear in guinea pigs (29), as well as from a secondary neuronal degeneration process occurring through destructive cascades activated during glutamate-mediated excitotoxicity (30). Most of these long-suffering neurons manage to recover and reestablish synapse with sensory cells, whereas others, due to electrophysiological alteration resulting from calcium homeostasis, ultimately end in apoptosis.

It is important to point out that the equivalent sound level (ESL), defined as a continuous noise level that has the same acoustic energy of initial oscillatory levels for a certain period of time (15), and its calculation is used for that purpose, allowed us to define as 11.8 dB the loss of intensity in the physiological response to the initial stimulus. Thus, stimulus intensity, which prior to the surgical procedure was of 82 dB, after 1 month fell to 70.2 dB, expressed in this study as the reduction in amplitude of the SP/AP area ratio and increase in latency, indicating that, regardless of impaired electrophysiological responses, there was preservation of hearing as a sensory function.

The association between utricular surgery and hearing preservation is found only in two studies in the literature (31, 32). By describing interventions in utricular maculae through the oval window using argon laser irradiation in guinea pigs (31) and CO² and KTP laser irradiation in cats (32), the authors show that, in spite of the histological evidence of trauma and total degeneration of the sensory epithelium, in all animals hearing was preserved, which, in accordance with the results of the present study, confirms the hypothesis that: the utriculostomy proposed by Lavinsky would have less auditory repercussion.

Surgeries of the inner ear may result in hearing preservation under certain conditions, but the mechanism responsible for hearing loss or preservation remains unclear. Histological

observations, in which cochlear ciliated cells were preserved after extensive vestibular rupture, suggest that the cause of hearing loss is more closely related to electromechanical changes than to cell death (33). Other authors also concluded that sealing the membranous labyrinth seems to be a critical step in the preservation of hearing after opening the inner ear (34-36). This conclusion implies that, if a method to compartmentalize the vestibule of the cochlea is found, permanent hearing loss after labyrinthectomy can be prevented and complete removal of the vestibule with preservation of cochlear function can be possible. Surgical studies using laser in the labyrinth, as well as the utriculostomy technique, seem to have met this requirement.

Another important consideration for the treatment of Meniere's disease is that this ear with hydrops might be more susceptible to surgical injury than normal ears. Silverstein (37) observed a high incidence of sensorineural hearing loss in patients with Meniere's disease who underwent labyrinthectomy. Antonelli (38) also demonstrated a high incidence of hearing loss after ablation of semicircular canals with laser in guinea pigs with experimental endolymphatic hydrops compared to normal ears. Similar to our study, there was hearing preservation in the ear of sheep which did not show endolymphatic hydrops; however, additional studies should be conducted to confirm this fact.

Previous experiments have suggested that the mechanisms of hearing loss after injury to the inner ear involve factors other than only loss of ciliated cells (16, 33). Thus, surgical factors that affect hearing preservation or loss are difficult to identify. One might speculate that more-experienced surgeons will perform more precise, and involuntarily less traumatic, lesions. In our experiment, performed by the same surgeon with experience in this technique performed in a previous study (11), we demonstrated that the sheep utricle is capable of withstanding surgical trauma without complete loss of cochlear function, thus contributing to an innovative and simplified approach for the surgical treatment of disabling vertigo in Meniere's disease proposed by Lavinsky.

Surgery of the inner ear with hearing preservation imposes an important challenge on neurotologic procedures. Ability to perform selective procedures in the vestibular organ

enhances the potential to develop new procedures for the treatment of disabling labyrinthopathies.

5. Conclusion

The intervention in the utricle performed in this study enabled us to conclude that, taking into account the impaired electrophysiological responses observed during and one month after the surgical procedure, there was hearing preservation in the operated sheep.

6. References

1. Costa Filho AO, Sanches F. Microlesões labirínticas experimentais induzidas. Rev Bras Otorrinolaringol 1971;37(2):201-5.
2. Lavinsky L, Lavinsky M. Surgical treatment of vertigo. Acta ORL 2003;22(2).
http://www.actaorl.com.br/detalhe_artigo.asp?id=106
3. Lavinsky L. Tratamento cirúrgico do paciente vertiginoso. In: Lavinsky L, editor. Tratamento em otologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 580-8.
4. Wolfson RJ, Cutt RA, Ishiyama E, Myers D. Cryosurgery of the labyrinth: preliminary report of a new surgical procedure. Laryngoscope 1966;76:733-57.
5. Hammerschlag PE, Schuknecht HF, House WF. Cryosurgery of the promontory. Otolaryngol Clin North Am 1968;1:669-81.
6. House WF. Subarachnoid shunt for drainage of endolymphatic hydrops: a preliminary report. Laryngoscope 1962;72:713.
7. Silverstein H, Smouha EE. Retrosigmoid-internal auditory canal approach vs. retrolabyrinthine approach for vestibular neurectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 1987;96:300-7.
8. Silverstein H, Norrel H, Smouha EE. Transmeatal labyrinthectomy approach for vestibular neurectomy. Laryngoscope 1976;86:1777-91.
9. Arenberg AK, Gibson WP. Resultados do tratamento cirúrgico de doença de Ménière refratária à terapia medicamentosa. Rev Bras Otorrinolaringol 1989;31(1):55.
10. Arenberg AK, Gibson WP. Nondestructive surgery for vertigo. In: Pillsbury H, editor. Operative challenges in otolaryngology head and neck surgery. St. Louis: Year Book; 1990.
11. Lavinsky L, Goycoolea M, Ganança MM, Zwetsch Y. Surgical treatment of vertigo by utriculostomy: an experimental study in sheep. Acta Otolaryngol (Stockh). 1999;119:522-7.
12. House WF, Gardner G, Hughes RL. Middle cranial fossa approach to acoustic tumor surgery. Arch Otolaryngol 1968;88:631-41.

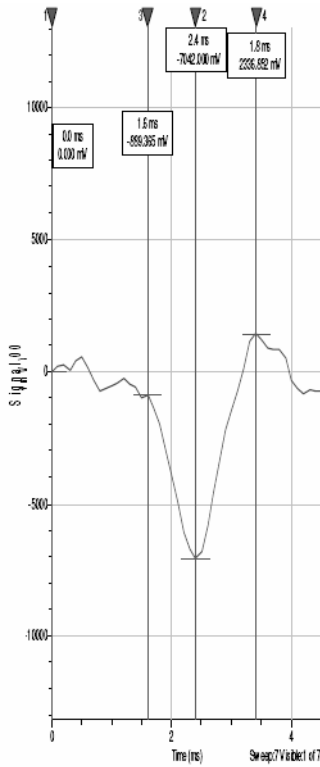
13. Diehl R, Dolganov A, Lavinsky L. Estudo das alterações da atividade elétrica coclear através da eletrococleografia transtimpânica após indução de hiperinsulinemia aguda em modelo animal [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
14. Buffoni SO. Integral definida ou de Riemann. www.professores.uff.br/salete/cdii/a6.pdf
15. Bistafa SR. Acústica aplicada ao controle do ruído. São Paulo: Edgar Blucher; 2006.
16. Smouha EE, Namdar I, Michaelides EM. Partial labyrinthectomy with hearing preservation: an experimental study in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(6):777-84.
17. Bumsted RM, Sade J, Dolan KD, McCabe BF. Preservation of cochlear function after extensive labyrinthine destruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;86:131-7.
18. Ars B, Claes J, Casselman J, Ars-Piret M. Preservation of cochlear function after extensive labyrinthine destruction. *Am J Otol* 1996;17:40-5.
19. Smith PG, Bigelow Dc, Kletzker GR. Hearing preservation following a transtemporal resection of an acoustic schwannoma: a case report. *Am J Otol* 1993;14:434-6.
20. Giddings NA, Shelton C, O'Leary MJ, Brackmann DE. Cochleosacculotomy revisited. Long-term results poorer than expected. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(10):1150-2.
21. Lavinsky L, Goycoolea M. In search of a teaching, training and experimental model for otologic surgery: a study of sheep ear anatomy. In: Tos M, Thomsen J, Balle V, editors. *Recent advances in otitis media*. Amsterdam: Kugler; 1999. p. 341-8.
22. Albernaz PLM, Fukuda Y, Ganança MM. ECochG - Experiência de três anos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1977;43:131-44.
23. Pujol R. Promenade autour de la cochlée [web site]. www.cochlea.org.
24. Stalberg E, Erdem H. Nerve conductive studies. *Neurobiology* [web site]. http://www.thaineurology.com/ncs_review.htm.
25. Chan RC, Hsu TC. [Surface area - a new parameter for CMAP reading]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1989;43(5):285-91.

26. Ferraro JA, Tibbils RP. SP/AP area ratio in the diagnosis of Ménière disease. *Am J Audiol* 1998;8:1059-67.
27. Devaiah AK, Kristen L, Dawson BA, Ferraro JA, Ator GA. Utility of area curve ratio electrocochleography in early Ménière disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):547-51.
28. Ferraro JA, Krishnan G. Cochlear potentials in clinical audiology. *Audiol Neurootol* 1997;2(5):241-56.
29. Smouha EE. Surgery of the inner ear with hearing preservation: serial histological changes. *Laryngoscope* 2003;113:1439-49.
30. Lima RR, Costa AMR, Souza RD, Gomes-Leal W. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. *Rev Para Med* 2007;21(1):27-31.
31. Okuno T, Nomura Y, Young YH. Ablation of otolithic organs with argon laser. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;481:607-9.
32. Lundy L. The effect of CO(2) and KTP laser on the cat saccule and utricle. *Laryngoscope* 2009;119(8):1594-605.
33. Smouha EE, Inouye M, Sobol LL, Slepecky NB. Histologic changes after semicircular canal occlusion in guinea pigs. *Am J Otol* 1999;20:632-8.
34. McElveen JT, Wilkins RH, Molter DW, Erwin AC, Wolford RD. Hearing preservation using the modified translabyrinthine approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:671-9.
35. Gjuric M, Wigard WE, Hagemann W. Selective resection of the semicircular canal of rabbits with preservation of hearing. *Acta Otolaryngol (Stochk)* 1992;12:907-15.
36. Isaacson DJ, Antonelli PJ. Labyrinthine fenestration in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:394-9.
37. Silverstein H, Griffin. Diagnostic labyrinthotomy in otologic disease. *Arch Otolaryngol* 1970;91:414-23.

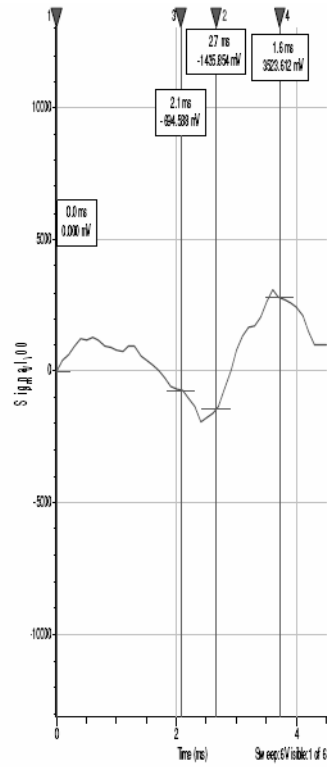
38. Zanetti D, Civiero N, Tonini M, Antonelli AR. Fast vestibular compensation induced by levosulpiride in acute vertigo attacks. In: In: Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP, Tran Ba Huy P, editors. Ménière's disease update. The Hague: Kugler; 1999. p. 727-36.

ANEXOS

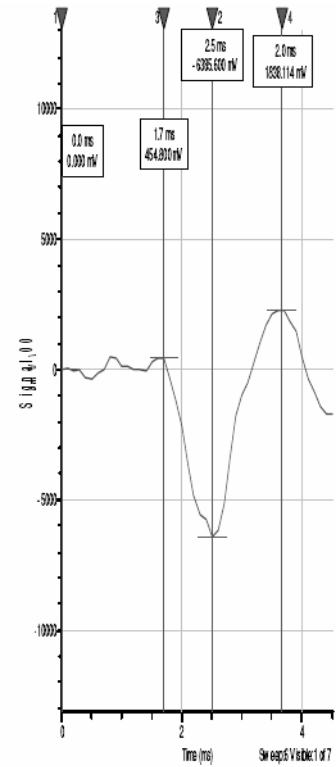
1) Médias dos potenciais evocados auditivos antes, durante e um mês após o procedimento.



MÉDIA ANTES

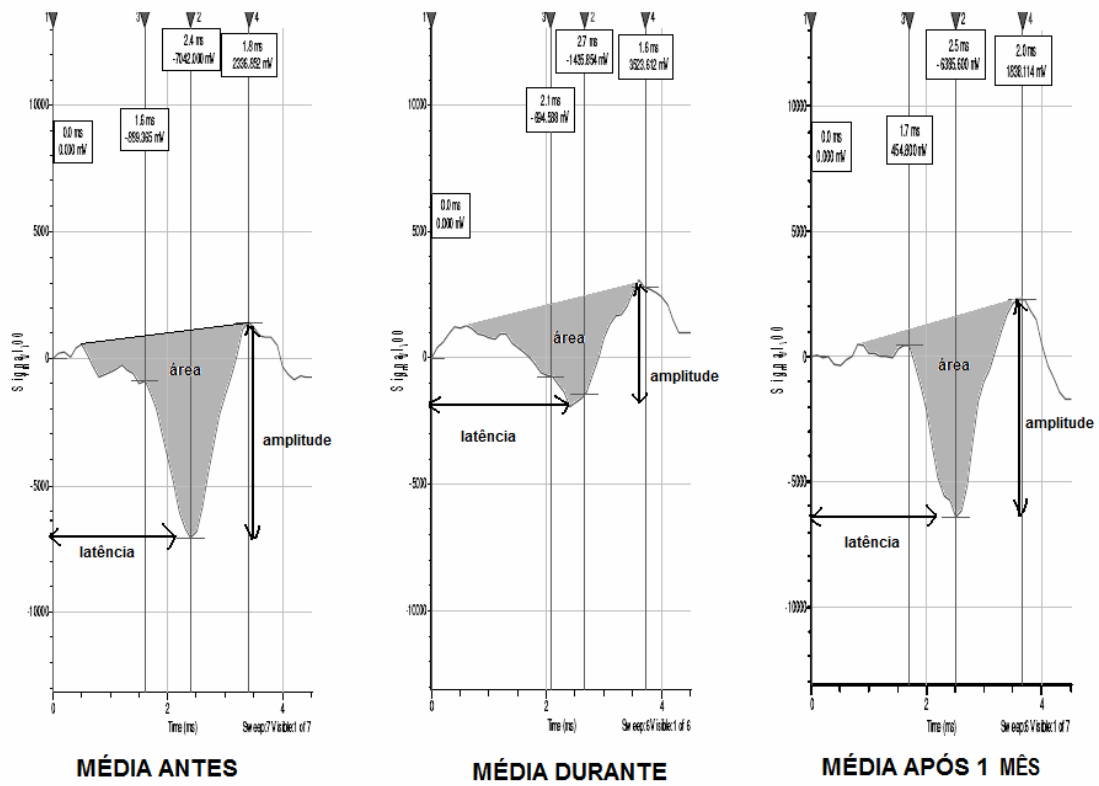


MÉDIA DURANTE

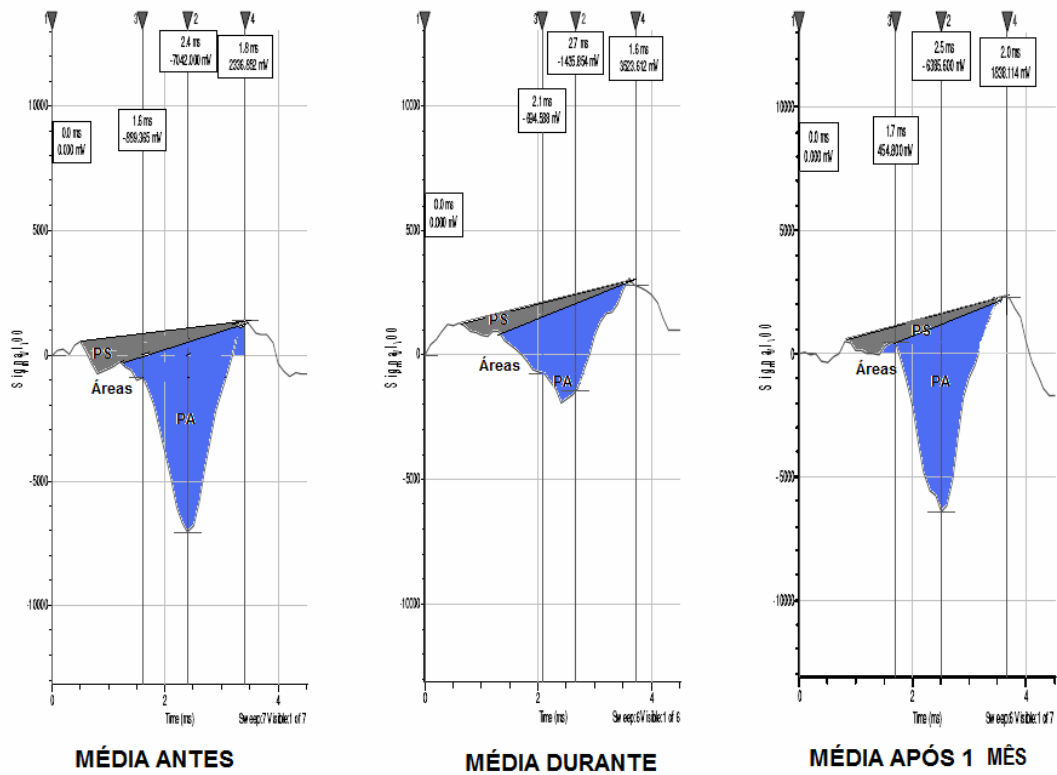


MÉDIA APÓS 1 MÊS

2) Médias totais das áreas dos potenciais evocados auditivos antes, durante e um mês após o procedimento.



3) Médias das relações das áreas de potencial de somação/potencial de ação antes, durante e um mês após o procedimento.



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](#)