

Liliane Aparecida Fagundes Silva¹
Maria Inês Vieira Couto¹
Carla Gentile Matas¹
Ana Claudia Martinho de Carvalho¹

Descritores

Eletrofisiologia
Implante coclear
Criança
Plasticidade neuronal
Audiologia

Keywords

Electrophysiology
Cochlear implantation
Child
Neuronal plasticity
Audiology

Endereço para correspondência:
Ana Claudia Martinho de Carvalho
Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária,
São Paulo (SP), Brasil, CEP: 05360-160.
E-mail: liliane.fagundes@usp.br

Recebido em: 20/05/2013

Aceito em: 06/09/2013

Potenciais evocados auditivos de longa latência em crianças com implante coclear: revisão sistemática

Long latency auditory evoked potentials in children with cochlear implants: systematic review

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi analisar os resultados dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais em crianças usuárias de Implante Coclear, por meio da revisão sistemática da literatura. Após formulação da pergunta da pesquisa e levantamento dos estudos em quatro bases de dados com os descritores: eletrofisiologia (*electrophysiology*), implante coclear (*cochlear implantation*), criança (*child*), plasticidade neuronal (*neuronal plasticity*) e audiologia (*audiology*), foram selecionados artigos (originais e completos) publicados entre 2002 e 2013 na língua portuguesa ou inglesa. Por meio disto, foram localizados 208 estudos; contudo, apenas 13 contemplaram os critérios estabelecidos e foram lidos na íntegra; foi realizada a extração de dados para análise da metodologia e conteúdo das pesquisas. Os resultados descritos sugerem rápidas modificações no componente P1 dos Potenciais Evocados Auditivos Corticais em crianças usuárias de implante coclear. Apesar dos poucos estudos sobre o tema, o implante coclear tem se mostrado capaz de gerar modificações efetivas nas vias auditivas centrais, principalmente em crianças implantadas antes dos 3 anos e 6 meses de idade.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the findings on Cortical Auditory Evoked Potentials in children with cochlear implant through a systematic literature review. After formulation of research question and search of studies in four data bases with the following descriptors: electrophysiology (*eletrofisiologia*), cochlear implantation (*implante coclear*), child (*criança*), neuronal plasticity (*plasticidade neuronal*) and audiology (*audiologia*), were selected articles (original and complete) published between 2002 and 2013 in Brazilian Portuguese or English. A total of 208 studies were found; however, only 13 contemplated the established criteria and were further analyzed; was made data extraction for analysis of methodology and content of the studies. The results described suggest rapid changes in P1 component of Cortical Auditory Evoked Potentials in children with cochlear implants. Although there are few studies on the theme, cochlear implant has been shown to produce effective changes in central auditory path ways especially in children implanted before 3 years and 6 months of age.

Trabalho realizado na Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.
(1) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.
Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).
Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A surdez é uma patologia que inviabiliza a recepção íntegra do sinal acústico pelo córtex auditivo, pois reduz a quantidade de ondas sonoras que estimulam as vias auditivas⁽¹⁾. Quando em grau profundo, ela é capaz de afetar a personalidade, o relacionamento e todo o estilo de vida do indivíduo⁽²⁾.

A maturação normal das vias auditivas centrais é uma condição precedente para o desenvolvimento normal da fala e da linguagem em crianças. Estes achados são possíveis graças ao fenômeno de plasticidade neural⁽³⁾, que permite a maturação cerebral necessária ao desenvolvimento da linguagem oral⁽⁴⁻⁶⁾. A estimulação auditiva adequada durante a infância permite que o córtex passe por mudanças e reorganizações, as quais possibilitarão o desenvolvimento da habilidade de discriminação dos sons que chegam ao sistema auditivo central⁽⁷⁻⁹⁾.

Com os avanços tecnológicos e científicos das últimas décadas, o implante coclear (IC), ou ouvido biônico, deixou de ser um instrumento apenas de investigação científica, tornando-se um efetivo recurso clínico capaz de melhorar a qualidade de vida de adultos e crianças com deficiência auditiva neurosensorial bilateral de graus severo e/ou profundo bilateral.

Em crianças com deficiência auditiva de grau severo e/ou profundo bilateral, as quais não apresentaram resultados significativos para o desenvolvimento das habilidades auditivas com a utilização da amplificação convencional, o IC pode ser indicado como proposta de intervenção⁽¹⁰⁾.

Este dispositivo eletrônico de sofisticada tecnologia tem como objetivo substituir parcialmente a função sensorial do órgão da audição por meio da estimulação direta das fibras do nervo auditivo, fornecendo aos seus usuários a possibilidade de conhecer ou reconhecer o mundo sonoro⁽¹¹⁾.

Os benefícios do IC, principalmente no que se refere à língua oral, dependem da estimulação auditiva necessária para o desenvolvimento da percepção de fala dentro de um período crítico⁽¹²⁻¹⁴⁾. As camadas mais profundas do córtex podem passar por processos de maturação mesmo na ausência de estimulação, porém as mais superficiais exigem estimulação das vias auditivas durante um período crítico, provavelmente entre três e seis anos de idade, para que a maturação possa ocorrer adequadamente⁽¹⁵⁾. Após o período crítico, são percebidas anormalidades do desenvolvimento da plasticidade sináptica, resultando em uma conectividade anormal entre as células neuronais, desintegração funcional e imaturidade das áreas auditivas corticais; e, conseqüentemente, algumas áreas auditivas passam a desenvolver funções não auditivas, havendo anormalidades na reestruturação das funções cognitivas⁽¹⁶⁾.

Atualmente, os serviços de Audiologia têm disponibilizado técnicas objetivas e subjetivas para a avaliação das habilidades auditivas e de linguagem por meio de testes específicos que devem ser aplicados de acordo com a idade e nível de desenvolvimento da criança. Eles auxiliam tanto no processo de decisão para a instalação do dispositivo eletrônico quanto no de adequação dos parâmetros de programação necessários para o funcionamento efetivo do IC.

Uma maneira de medir objetivamente o grau de desenvolvimento e os limites da plasticidade da via auditiva central é examinar as mudanças na morfologia e nos valores de latência dos potenciais evocados auditivos corticais (PEACs) com componente P1-N1-P2^(13,17).

A onda P1 do PEAC foi estabelecida como um biomarcador para avaliar a maturação do sistema auditivo central em crianças. Sendo assim, essas medidas podem auxiliar na verificação da efetividade da reabilitação auditiva em crianças usuárias de aparelhos de amplificação sonora individual (AASI) e ou IC⁽¹⁷⁾.

Com o uso do IC, a tendência é que as conexões sinápticas sejam mais estimuladas e que os resultados obtidos neste procedimento se modifiquem. A diminuição gradual das latências é resultado do aumento gradual na velocidade de transmissão neural, relacionado a alterações de mielinização e ao aumento na sincronização sináptica^(18,19).

Considerando que o desenvolvimento e a organização das vias auditivas centrais em crianças estão intimamente relacionados a uma experiência auditiva efetiva, a utilização dos PEACs como procedimento capaz de refletir, sobretudo, as atividades das regiões talâmicas e corticais, parece ser potencialmente válida para a determinação da integridade da via auditiva e para o monitoramento das mudanças neurofisiológicas na população com deficiência auditiva após a intervenção e estimulação auditiva por meio do IC⁽²⁰⁾.

OBJETIVO

Analisar as modificações na morfologia e nos valores de latência do PEAC em crianças usuárias de IC por meio de uma revisão sistemática de literatura.

METODOLOGIA

A primeira etapa consistiu na elaboração da pergunta para a pesquisa bibliográfica: “Quais as características na morfologia e/ou na latência da onda P1 dos potenciais evocados auditivos corticais por meio da estimulação elétrica via IC?”.

A revisão sistemática da literatura científica consistiu na busca de estudos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos dez anos (entre janeiro de 2002 e junho de 2013). As bases de dados utilizadas foram Lilacs, PubMed Medline, Science Direct e SciELO.

Como descritores para a pesquisa foram utilizados: eletrofisiologia, implante coclear, criança, plasticidade neuronal e audiologia, com os seus correspondentes para a língua inglesa (*electrophysiology, cochlear implantation, child, neuronal plasticity e audiologia*).

Crítérios de seleção

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos completos, cujos participantes eram crianças, usuárias de IC, submetidas ao exame dos PEACs e que respondiam à pergunta da pesquisa.

Os critérios de exclusão foram artigos de opiniões de especialistas, revisão de literatura, resumos em anais de congressos, cartas e comentários.

Análise dos dados

A avaliação para a inclusão dos estudos foi realizada por dois revisores; as divergências foram resolvidas por meio de discussão. Os dados foram obtidos por um autor e checados por outro autor. Num primeiro momento, a seleção foi realizada com base nos títulos e resumos. Os trabalhos foram lidos na íntegra e analisados de acordo com a metodologia utilizada e os resultados dos PEACs.

Foi realizada uma análise dos estudos, verificando os aspectos relacionados ao objetivo da pesquisa, a metodologia utilizada, os resultados obtidos (morfologia e latência da onda P1, quando especificadas) e a conclusão de cada estudo.

RESULTADOS

Resultados nas bases eletrônicas de dados

Como resultado da busca, foram encontrados 256 estudos distribuídos nas bases de dados. Dentre esses, 34 estudos foram encontrados em mais de uma base de dados e excluídos. Dentre os 222 títulos selecionados, 14 não puderam ser recuperados, por não estarem disponíveis para o acesso eletrônico livre; no total, foram recuperados 208 artigos. Os títulos e resumos dos 208 artigos foram lidos; dentre esses, 195 não foram selecionados por não se enquadrarem em um ou mais critérios definidos e, conseqüentemente, por não responderem à pergunta da pesquisa (Figura 1). Um total de 13 estudos sobre PEAC em crianças usuárias de IC foi selecionado e lido na íntegra (Quadro 1).

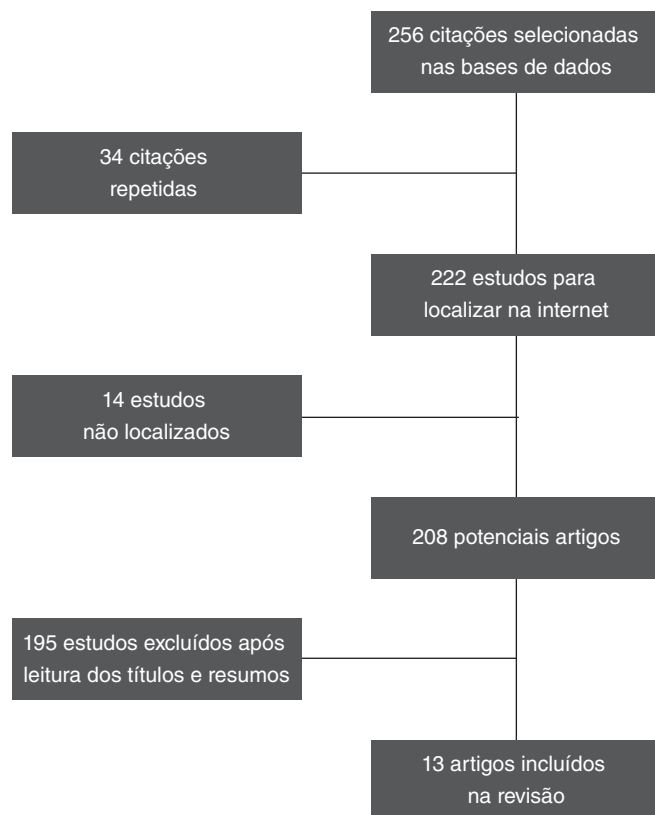


Figura 1. Síntese do processo de seleção dos artigos

Quadro 1. Referência dos artigos incluídos na revisão de literatura

Artigos incluídos
1. Sharma A, Dorman MF, Spahr AJ. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. <i>Neuroreport</i> . 2002;13(10):1365-8.
2. Sharma A, Tobey E, Dorman M, Bharadwaj S, Martin K, Gilley P, et al. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2004;130(5):511-6.
3. Sharma A, Dorman MF, Kral A. The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. <i>Hear Res</i> . 2005;203(1-2):134-43.
4. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P, et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. <i>J Am Acad Audiol</i> . 2005;16(8):564-73.
5. Bauer PW, Sharma A, Martin K, Dorman M. Central auditory development in children with bilateral cochlear implants. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2006;132(10):1133-6.
6. Dorman MF, Sharma A, Gilley P, Martin K, Roland P. Central auditory development: evidence from CAEP measurements in children fit with cochlear implants. <i>J Commun Disord</i> . 2007;40(4):284-94.
7. Sharma A, Gilley P, Martin K, Roland P, Bauer P, Dorman M. Simultaneous versus sequential bilateral implantation in young children: effects on central auditory system development and plasticity. <i>Audiol Med</i> . 2007;5(4):218-23.
8. Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. <i>J Commun Disord</i> . 2009;42(4):272-9.
9. Jang JH, Jang HK, Kim SE, Oh SH, Chang SO, Lee JH. Analysis of P1 latency in normal hearing and profound sensorineural hearing loss. <i>Clin Exp Otorhinolaryngol</i> . 2010;3(4):194-8.
10. Alvarenga KF, Amorim RB, Agostinho-Pesse RS, Costa OA, Nascimento LT, Bevilacqua MC. Speech perception and cortical auditory evoked potentials in cochlear implant users with auditory neuropathy spectrum disorders. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2012;76(9):1332-8.
11. Thabet MT, Said NM. Cortical auditory evoked potential (P1): a potential objective indicator for auditory rehabilitation outcome. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2012;76(12):1712-8.
12. Jiwani S, Papsin BC, Gordon KA. Central auditory development after long-term cochlear implant use. <i>Clin Neurophysiol</i> . 2013;124(9):1868-80.
13. Cardon G, Sharma A. Central auditory maturation and behavioral outcome in children with auditory neuropathy spectrum disorder who use cochlear implants. <i>Int J Audiol</i> . 2013;52(9):577-86.

Análise dos estudos selecionados

Verificou-se a presença de poucos estudos na literatura que discutem sobre os potenciais auditivos corticais em usuários de IC; no entanto, as análises dos mesmos indicam semelhanças entre si.

Dentre os estudos encontrados observou-se que a abordagem metodológica contemplou desde estudo de dois casos até estudos transversais com a inclusão de 79 sujeitos, com idades variando entre um e 19 anos. Foram encontrados cinco artigos que descreveram estudo de casos. Dentre estes, três estudos de dois casos^(5,13,21), um artigo que avaliou três casos⁽²²⁾ e um que analisou quatro casos⁽²³⁾. Oito estudos avaliaram um número maior de sujeitos: de 14 a 79 sujeitos^(18,20,21,24-29). Dentre estes, apenas três apresentaram grupo controle^(18,28,29).

No que tange aos aspectos do tipo de estudo, foram encontrados sete estudos longitudinais^(5,21-25,29) e seis transversais^(13,18,20,26-28).

Cinco estudos combinaram os resultados dos testes eletrofisiológicos dos PEACs com avaliações comportamentais, indicando que a diminuição da latência de P1 correlaciona com a melhora dos comportamentos comunicativos (vocalizações)⁽⁵⁾; com a melhora nas habilidades de fala e linguagem⁽²²⁾; e com a melhora na percepção de fala das crianças^(13,26,29).

Ainda comparando a avaliação eletrofisiológica e comportamental, outro artigo analisou os valores do componente P1 com os resultados da reabilitação dividindo as crianças usuárias de IC em dois subgrupos: com reabilitação adequada (uso efetivo do IC e terapia fonoaudiológica com abordagem auricular três vezes por semana) e com reabilitação inadequada (não usavam efetivamente o IC e não compareciam regularmente às sessões de terapia). Observou-se que no primeiro grupo os valores de latência eram menores, ao passo que a amplitude da onda era maior em relação ao segundo grupo. Os autores concluíram que a avaliação dos PEACs pode ser uma ferramenta clínica útil para verificação da reabilitação auditiva⁽²⁷⁾. A análise dos mesmos permite concluir que a diminuição nos valores de latência de P1 em crianças que recebem o IC reflete diretamente na velocidade de reorganização cortical, e que a maturação das vias auditivas proporciona o desenvolvimento das habilidades auditivas e linguísticas mais rapidamente.

Os resultados obtidos pelos estudos selecionados têm demonstrado, de maneira geral, uma diminuição nos valores de latência do componente P1 por meio do uso do IC, o que coloca a análise dos PEACs como uma ferramenta útil na verificação da maturação cortical em crianças implantadas, podendo ser utilizada como um biomarcador capaz de avaliar o desenvolvimento das vias auditivas corticais e auxiliar na conduta cirúrgica e no monitoramento da reabilitação auditiva^(21,22,27).

Apesar disto, a apresentação dos valores da latência da onda não está claramente relatada. Na maioria dos estudos descritos, os valores de latência são apresentados por gráficos. Essa prática, embora didática, impossibilita descrever com precisão os valores da latência de P1. Da mesma forma, não há um critério específico para caracterizar a morfologia da onda, o que dificultou a descrição deste aspecto.

Dentre os 13 estudos selecionados, nove apresentam os valores de latência do componente P1 em gráficos^(5,13,20-23,25,28,29).

Quatro estudos descreveram em tabelas os valores de latência encontrados. Em um deles, a latência do componente P1 em grupo de crianças precocemente implantadas, ou seja, menores que 3 anos e 5 meses de idade, apresentou valores médios de 378 ms no momento da ativação e de 137 ms após 12–18 meses de uso do IC; e, em um grupo de crianças tardiamente implantadas, ou seja, maiores do que sete anos de idade, a média dos valores de latência do componente P1 foi de 245 ms na ativação e de 148 ms após 12–18 meses depois da ativação dos eletrodos⁽²⁴⁾. No segundo estudo, a latência do componente P1 foi analisada em três grupos de sujeitos com idades entre um e 17 anos: um grupo de ouvintes, cujos valores encontrados foram de 61 a 122 ms, diminuindo conforme a idade aumentava; um grupo de crianças surdas antes da ativação dos eletrodos do IC, nas quais os valores de latência foram observados entre 110 a 198 ms; e, por fim, um grupo de crianças já usuárias de IC, apresentado valores de latência entre 65 a 135 ms⁽¹⁸⁾. No terceiro estudo analisou-se uma população de crianças entre quatro e 11 anos diagnosticadas com Neuropatia Auditiva, já usuárias de IC, e verificou-se a latência do componente P1 em média de 97 e 134 ms para crianças com desempenho bom e ruim nos testes de percepção de fala, respectivamente⁽²⁶⁾. Por último foram observados valores de latência em média de 94 e 129 ms para crianças com reabilitação adequada ou não, respectivamente⁽²⁷⁾.

Nos estudos nos quais foram descritos os valores de latência do componente P1, observou-se que os dados sugeridos na literatura são muito variáveis. Estes valores, em sujeitos com até 17 anos, variaram de 110 a 378 ms antes da ativação do IC e de 65 a 148 ms após experiência auditiva por meio do uso deste dispositivo.

No que tange aos aspectos relacionados à morfologia do traçado, foram encontrados oito artigos que descrevem este parâmetro. Cinco deles descrevem a presença de uma negatividade precedendo a onda P1 observada em crianças surdas, que por sua vez, vai diminuindo em latência e amplitude até desaparecer completamente de acordo com a experiência de uso do IC. Os estudos apresentam valores variáveis, porém próximos, quanto ao tempo de experiência com o IC para que o traçado se adeque ao esperado para a idade: três meses; oito meses; seis a oito meses de estimulação em crianças precocemente implantadas e, em crianças tardiamente implantadas, o início da diminuição da latência e amplitude desta negatividade se dava após 12 a 19 meses; três a seis meses; três meses e meio; e, ainda, seis meses de uso do IC^(5,20-22,25,29). Um penúltimo estudo descreve a presença do componente P1 normal e com grande amplitude em crianças com reabilitação adequada, ao contrário de em crianças sem reabilitação adequada, em que o traçado é caracterizado com ondas polifásicas⁽²⁷⁾. Já um último estudo, que também analisa a morfologia do traçado, observou que as respostas dos usuários de IC, embora evoluam no decorrer do tempo, ainda permanecem diferentes dos resultados das crianças ouvintes, mesmo após dez anos de experiência auditiva via IC⁽²⁹⁾.

Dois aspectos importantes muito discutidos na literatura pesquisada são a diminuição na latência do componente P1 com relação ao tempo de uso e a idade na ativação do IC.

Oito estudos analisaram a variável em relação ao tempo de uso do IC^(5,18,20,22,23,25,28,29). Dentre estes, sete estudos observaram diminuição da latência do componente P1 à medida que a experiência auditiva aumenta. Por outro lado, o outro estudo⁽¹⁸⁾ observou que embora as latências de P1 pareçam estar menos atrasadas em um grupo de crianças usuárias de IC em comparação a outro grupo de crianças ainda não implantadas, esta diferença não foi estatisticamente significativa; os autores justificaram este achado às diferenças individuais de cada sujeito e sugerem novos estudos que comparem o mesmo indivíduo nos dois momentos: pré e pós-cirúrgico.

Com relação à idade da ativação, quatro estudos relacionaram a diminuição do componente P1 com a idade na ativação e o tempo de uso do IC^(13,21,24,29). No primeiro foi comparado o traçado de duas crianças, sendo que uma foi implantada precocemente e a outra tardiamente. Nesta, o traçado observado e a latência da onda estava anormal com ondas polifásicas, e naquela o componente estava dentro da normalidade. No segundo foram observados dois grupos de crianças, implantadas precocemente e tardiamente, sendo que o primeiro alcançou os valores esperados para a normalidade após quatro meses de estimulação e o segundo manteve a latência de P1 atrasada mesmo após 13 meses de estimulação via IC. O terceiro demonstrou que, no momento da ativação, as crianças implantadas precocemente apresentam as latências do componente P1 mais atrasadas do que as implantadas tardiamente; no entanto, estas tiveram diminuição da latência de P1 mais lenta do que aquelas, ao passo que após 12 a 18 meses de uso do IC a mesma se tornou semelhante entre ambos os grupos, e a morfologia ainda não estava adequada nas crianças tardiamente implantadas. Dentre estes estudos, observou-se que a principal conclusão encontrada é a existência de um período crítico em que a estimulação auditiva deve ser iniciada para obtenção do maior grau de eficácia clínica. As crianças implantadas antes dos dois anos de idade apresentaram latências do componente P1 normais, enquanto as implantadas mais tarde mostraram latências atrasadas⁽²⁹⁾.

Um último aspecto analisado diz respeito à latência do componente P1 em casos de implante bilateral observados em três artigos. Em um deles, o foco foi no tempo de ativação: quando o IC é ativado precocemente há uma rápida modificação na latência⁽²¹⁾. Os outros dois analisaram a diferença entre o implante bilateral realizado de modo sequencial e simultâneo^(23,25). Observou-se que as crianças que recebiam o IC sequencialmente apresentavam valores de P1 dentro da normalidade após três a seis meses de uso do primeiro implante e após um mês de uso do segundo; já as crianças implantadas simultaneamente atingiam os valores da normalidade após um mês de estimulação; e, nas duas situações, os sujeitos alcançavam valores esperados para a idade após 3,5 meses de uso do IC.

Observou-se que em casos de IC bilateral, não há consenso sobre qual conduta (sequencial ou simultânea) é mais efetiva à maturação cortical e, conseqüentemente, qual modo sugeriria valores de latência da onda P1 mais rapidamente próximos à normalidade; porém, o que se pode concluir é que todos defendem a existência de um período crítico para maior eficácia no tratamento.

CONCLUSÃO

A presente revisão permitiu observar que há poucos estudos, principalmente nacionais, que descrevem as modificações ocorridas no sistema nervoso auditivo central após o uso do IC por meio do registro dos PEACs.

Apesar disto, por meio da análise dos estudos encontrados, verificou-se que há consenso na literatura de que o uso do IC pode proporcionar modificações nas vias auditivas centrais que podem ser registradas por meio da rápida diminuição dos valores de latência de P1 dos PEACs, principalmente quando a ativação do IC ocorre antes dos 3 anos e 6 meses de idade.

**LAFS foi responsável pela coleta e tabulação dos dados; MIVC acompanhou a coleta e colaborou com a análise dos dados; CGM e ACM foram responsáveis pelo projeto e delineamento do estudo e orientação geral das etapas de execução e elaboração do manuscrito.*

REFERÊNCIAS

1. Mendes BCA. Percepção e produção da fala e deficiência auditiva. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen AS, Pupo AC, Reis ACM, Frota S. Tratado de Audiologia. São Paulo: Santos, 2011. p. 653-69.
2. Bento RF, Brito Neto R, Castilho AM, Gómez VG, Giorgi SB, Guedes MC. Resultados auditivos com o implante coclear multicanal em pacientes submetidos a cirurgia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004;70(5):632-7.
3. Boéchat EM. Plasticidade e amplificação. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALP (orgs.). Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca, 2010. p. 160-8.
4. Maurer J, Collet L, Pelster H, Truy E, Gallégo S. Auditory late cortical response and speech recognition in digisonic cochlear implant users. Laryngoscope. 2002;112(12):2220-4.
5. Sharma A, Tobey E, Dorman M, Bharadwaj S, Martin K, Gilley P, et al. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(5):511-6.
6. Thai-Van H, Veuillet E, Norena A, Guiraud J, Collet L. Plasticity of tonotopic maps in humans: influence of hearing loss, hearing aids and cochlear implants. Acta Otolaryngol. 2010;130(3):333-7.
7. Moret ALM, Bevilacqua MC, Costa OA. Implante coclear: audição e linguagem em crianças deficientes auditivas pré-linguais. Pró-Fono R Atual Cient. 2007;19(3):295-304.
8. Gilley PM, Sharma A, Dorman MF. Cortical reorganization in children with cochlear implants. Brain Res. 2008;1239:56-65.
9. Dinces E, Chobot-Rhodd J, Sussman E. Behavioral and electrophysiological measures of auditory change detection in children following late cochlear implantation: a preliminary study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(6):843-51.
10. Bevilacqua MC, Costa AO, Carvalho ACM, Moret ALM. Implante Coclear. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALP (orgs.). Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca, 2010. p. 220-31.
11. Clark G. Cochlear implants: fundamentals & applications. New York: Springer, 2003.
12. Sharma A, Dorman MF. Central auditory development in children with cochlear implants: clinical implications. Adv Otorhinolaryngol. 2006;64:66-88.
13. Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. J Commun Disord. 2009;42(4):272-9.
14. Fallon JB, Irvine DRF, Shepherd RK. Neural prostheses and brain plasticity. J Neural Eng. 2009;6(6):065008.

15. Eggermont JJ, Ponton CW. Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(2):249-52.
16. Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci.* 2012;35(2):111-22.
17. Nash A, Sharma A, Martin K, Biever A. Clinical applications of the P1 cortical auditory evoked potential (CAEP) biomarker. A sound foundation through early amplification: proceedings of a Fourth International Conference. Chicago, 2007.
18. Jang JH, Jang HK, Kim SE, Oh SH, Chang SO, Lee JH. Analysis of P1 latency in normal hearing and profound sensorineural hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3(4):194-8.
19. Ventura LMP. Maturação do sistema auditivo em crianças ouvintes normais: potenciais evocados auditivos de longa latência [dissertação]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2008.
20. Sharma A, Dorman MF, Spahr AJ. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. *Neuroreport.* 2002;13(10):1365-8.
21. Dorman MF, Sharma A, Gilley P, Martin K, Roland P. Central auditory development: evidence from CAEP measurements in children fit with cochlear implants. *J Commun Disord.* 2007;40(4):284-94.
22. Sharma A, Martin K, Roland P, Bauer P, Sweeney MH, Gilley P, et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005;16(8):564-73.
23. Bauer PW, Sharma A, Martin K, Dorman M. Central auditory development in children with bilateral cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(10):1133-6.
24. Sharma A, Dorman MF, Kral A. The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hear Res.* 2005;203(1-2):134-43.
25. Sharma A, Gilley P, Martin K, Roland P, Bauer P, Dorman M. Simultaneous versus sequential bilateral implantation in young children: effects on central auditory system development and plasticity. *Audiol Med.* 2007;5(4):218-23.
26. Alvarenga KF, Amorim RB, Agostinho-Pesse RS, Costa OA, Nascimento LT, Bevilacqua MC. Speech perception and cortical auditory evoked potentials in cochlear implant users with auditory neuropathy spectrum disorders. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(9):1332-8.
27. Thabet MT, Said NM. Cortical auditory evoked potential (P1): a potential objective indicator for auditory rehabilitation outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(12):1712-8.
28. Jiwani S, Papsin BC, Gordon KA. Central auditory development after long-term cochlear implant use. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(9):1868-80.
29. Cardon G, Sharma A. Central auditory maturation and behavioral outcome in children with auditory neuropathy spectrum disorder who use cochlear implants. *Int J Audiol.* 2013;52(9):577-86.