



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Uso de ovelhas como um modelo animal de grande porte para implante coclear[☆]

Thuy-Tran Trinh ^{id a,*}, C. Cohen ^b, L. Boullaud ^{id a}, J.P. Cottier ^{id b,c,d}
e David Bakhos ^{id a,c,d}

^a CHRU de Tours, Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Tours, França

^b CHRU de Tours, Service de Neuroradiologie, Tours, França

^c Université François Rabelais de Tours, Tours, França

^d Inserm U1253, Tours, França

Recebido em 26 de outubro de 2020; aceito em 28 de fevereiro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Implante coclear;
Treinamento
cirúrgico;
Ovelha;
Modelo animal

Resumo

Introdução: No treinamento cirúrgico, os modelos animais de grande porte são mais adequados, pois sua anatomia é mais semelhante à humana. Em otologia, existem relativamente poucos estudos com modelo animal de grande porte para treinamento cirúrgico.

Objetivo: Fazer a avaliação neurorradiológica e a inserção cirúrgica de um eletrodo de implante coclear em um modelo de ovelha.

Método: Vinte cabeças de cadáveres de ovelhas foram estudadas. Foram feitas tomografia computadorizada e avaliação neurorradiológica de cada cabeça, obtiveram-se medidas da orelha interna de cada ovelha. As medidas das ovelhas foram comparadas às de tomografias computadorizadas do osso temporal de 20 mulheres. Os procedimentos cirúrgicos foram inicialmente treinados com 13 dos ossos temporais de ovelhas, após o qual o implante coclear foi feito nos 7 ossos temporais restantes. A posição de inserção do arranjo de eletrodos foi confirmada por tomografia computadorizada após o procedimento.

Resultados: A avaliação neurorradiológica mostrou que, em comparação às 20 mulheres, a proporção média para as ovelhas foi de 0,60 para o volume da cóclea, 0,70 para a altura da cóclea, 0,73 para o comprimento da cóclea; as proporções para as outras medidas foram > 0,80. Em relação ao treinamento cirúrgico, a janela redonda foi encontrada em todos os 20 ossos temporais de ovelhas. A tomografia computadorizada confirmou que as inserções dos eletrodos foram totalmente completas; o valor médio da inserção do arranjo de eletrodos foi de 18,3 mm.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.014>

[☆] Como citar este artigo: Trinh T-T, Cohen C, Boullaud L, Cottier JP, Bakhos D. Sheep as a large animal model for cochlear implantation. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:S24–S32.

* Autor para correspondência.

E-mail: thuytran.trinh@gmail.com (T.-T. Trinh).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Conclusão: Os dados do treinamento neurorradiológico e cirúrgico sugerem que a ovelha é um modelo animal realista para o treinamento da cirurgia de implante coclear e coleta de amostras da perilinfa, mas não tão realista para o treinamento cirúrgico de mastoidectomia devido à pneumatização da mastoide.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Ovelhas são conhecidas mundialmente como um modelo animal para pesquisas, como a famosa ovelha clonada Dolly.¹ Embora ovelhas sejam usadas em muitos estudos, a espécie murina é o modelo animal mais comum em estudos laboratoriais. Entretanto, a espécie murina apresenta apenas algumas semelhanças anatômicas, biológicas e metabólicas com os seres humanos. Na otologia, os modelos animais mais comuns são o porquinho-da-índia ou cobaia e o gerbil.^{2,3} O fácil acesso à orelha interna os torna modelos animais adequados, apesar de sua faixa de audição de frequência mais alta.⁴ Entretanto, as dimensões da orelha interna são menores do que em humanos, dificultam a condução com dispositivos biomédicos como o implante coclear (IC). Embora animais grandes possam ser desvantajosos em termos de alojamento ou manejo, eles são mais semelhantes aos seres humanos em termos de dimensões anatômicas e fisiologia.⁵ Animais de grande porte como ovelhas também podem ser adequados para o modelo de perda auditiva, dadas as semelhanças anatômicas e fisiológicas com a cóclea humana. Cordero et al.⁶ descreveram orelhas de ovelhas como um modelo animal potencialmente adequado para o treinamento de estapedectomia, devido aos custos gerais relativamente baixos, fácil acesso ao estribo e semelhanças anatômicas com humanos. De fato, as ovelhas apresentam anatomia das orelhas interna e média semelhantes à encontrada em humanos, de forma que todas as estruturas da orelha interna podem ser identificadas.^{7–9} Fisiologicamente, o espectro de frequência auditiva também é comparável entre ovelhas e humanos.¹⁰ O espectro de frequência para o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) também mostrou ser semelhante entre ovelhas e humanos;¹¹ entretanto, as latências e amplitudes de pico das ondas variaram entre ovelhas e humanos. Griffith et al.¹¹ registraram o PEATE em ovelhas em desenvolvimento. Durante as primeiras sete semanas de vida, as amplitudes de pico das ondas aumentaram e as latências diminuíram, indicaram uma maturação das vias auditivas centrais. No entanto, ao contrário dos seres humanos, a onda V estava ausente nas ovelhas.

Em otologia, relativamente poucos estudos cirúrgicos e/ou pesquisas foram conduzidos com grandes modelos animais. A abordagem da mastoide foi comparada entre suínos e ovinos, as ovelhas foram favorecidas como modelo para cirurgia otológica.^{12,13} A abordagem da mastoide é mais difícil em suínos devido à abundância de tecido adiposo e à falta de pneumatização da mastoide. Em ovinos, a mastoide também é pouco pneumatizada, dificulta o acesso ao ouvido médio. Entretanto, o ouvido médio é bastante semelhante

ao dos humanos; a cadeia ossicular é bem definida e a janela redonda (JR) pode ser acessada pelo ouvido médio. A JR é facilmente identificada uma vez no hipotímpano, permite a amostragem do fluido perilinfático. A orelha interna da ovelha também é semelhante ao dos humanos.⁷ Assim, ovelhas parecem ser um bom modelo para extração de fluido perilinfático (para análise metabólica) e/ou treinamento para implante coclear e inserção do arranjo de eletrodos.

Apenas dois estudos anteriores fizeram análises de tomografia computadorizada (TC) da orelha interna em animais de grande porte: ovelhas no estudo de Seibel et al.⁷ e macacos do gênero *Macaca* no estudo de Marx et al.¹⁴ As dimensões anatômicas da orelha interna eram menores do que em humanos, mas suficientes para permitir a inserção do eletrodo de um implante coclear (IC), como em humanos. Neste estudo, propusemos a ovelha como um modelo animal de grande porte para implante coclear e inserção de eletrodos. A análise neurorradiológica foi feita com tomografia computadorizada dos ossos temporais (OTs) para melhor compreender a anatomia da orelha interna de ovelhas, em comparação aos humanos. O implante coclear e a inserção de eletrodos em um subconjunto de OTs de ovelhas foram feitos com sucesso.

Método

Dez cabeças de cadáveres de ovelhas (20 OTs no total) foram obtidas na Unidade Experimental de Fisiologia Animal de Orfrasiere. Uma TC foi feita em cada cabeça, então a perfuração do OT foi feita nos primeiros 13 OTs e os últimos 7 OTs foram implantados cirurgicamente; uma TC pós-operatória foi então feita nesses 7 OTs implantados.

Todos os procedimentos são descritos abaixo.

Procedimento de varredura por tomografia computadorizada (TC)

Cabeças de cadáveres de ovelhas foram mantidas em uma bandeja como na posição de decúbito dorsal. As tomografias foram feitas na plataforma CIRE no centro INRA, em Nouzilly, com um aparelho de TC Siemens Somatom®. O protocolo de aquisição foi o seguinte: tensão do tubo = 140 kV, corrente do tubo = 400 mAs/slice, pitch = 0,35, tempo de rotação = 1s, campo de visão = 300 mm, janela = 24,7 × 10,7 cm, matriz = 512 × 512, espessura de slice = 0,6 mm, incremento = 0,1 mm. A TC foi feita antes (fig. 1) e após o implante coclear.

A anatomia radiológica da orelha interna da ovelha foi comparada à humana. As TCs de OT existentes

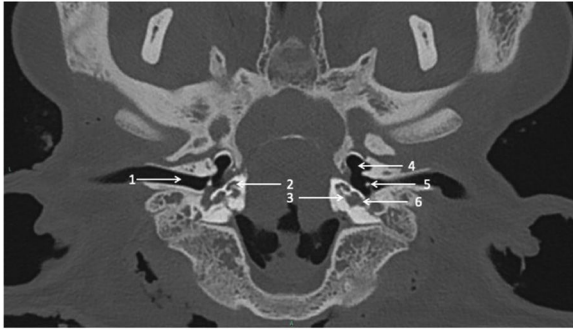


Figura 1 TC axial de cabeça de cadáver de ovelha centrada na cóclea. 1 = canal auditivo externo; 2 = cóclea direita; 3 = giro basal da cóclea esquerda; 4 = hipotímpano; 5 = martelo na membrana timpânica; 6 = membrana da janela redonda.

foram selecionadas de nosso banco de dados de pacientes com IC com o mesmo protocolo de aquisição acima; as TCs foram feitas como parte da avaliação pré-implante. Apenas as TCs feitas em mulheres foram selecionadas para controlar as diferenças anatômicas entre homens e mulheres e para serem consistentes com as ovelhas.

Avaliação neurorradiológica

As TCs foram avaliadas por dois profissionais experientes com o *software* PACS MIRC Carestream (versão 11.4.1.0324). Para cada OT de ovelha ou humano, várias dimensões da cóclea foram quantificadas da seguinte forma:

1. a altura da cóclea (fig. 2a) foi quantificada como a distância média entre os planos axial e sagital da medida perpendicular à linha projetando-se no giro basal;
2. a largura da cóclea (fig. 2b) foi quantificada perpendicularmente a A, definida como a maior medida entre a Janela Redonda (JR) e a parede lateral da cóclea através do modíolo;
3. comprimento da cóclea (fig. 2c) foi quantificado "desenrolando" a cóclea com a ferramenta de "análise de vasos" no *software* PACS MIRC Carestream e medindo o valor médio entre o lúmen central e o externo. O comprimento da cóclea em 720° foi calculado de acordo com estudos anteriores¹⁵ (comprimento = $3,65 \cdot A - 3,63$);
4. diâmetro do giro basal externo (fig. 2d) foi quantificado em termos do valor médio entre os planos axial e sagital da medida mais longa entre a JR e a parede lateral do giro basal;
5. diâmetro do giro basal interno foi quantificado em termos do valor médio entre os planos frontal (fig. 2e) e sagital (fig. 2f) da medida mais longa entre a parede medial do giro basal;
6. diâmetro da JR (fig. 2g) foi quantificado de acordo com o plano estrito descrito por Saylisoy et al;¹⁶
7. diâmetro do giro apical (fig. 2h) foi quantificado em termos da distância entre as paredes laterais através do modíolo, em um plano através do ápice;
8. número de giros da espiral foi calculado da JR ao ápice, com um giro sendo contado cada vez que a espiral passava pelo plano da JR; e

9. volume da cóclea foi quantificado com o *software* 3D-Doctor (versão 3.5; Able Software Corp., Lexington, MA, EUA) após segmentação interativa da cóclea.

A inserção dos eletrodos foi revisada com TCs pós-operatórias (fig. 3) e a profundidade de inserção foi estimada com a ferramenta de "análise de vasos" no *software* PACS MIRC Carestream.

Os testes *t* de Student foram usados para comparar as dimensões da cóclea entre ovelhas e humanos. Para cada dimensão, foi calculada uma razão entre os valores médios das ovelhas e os valores médios humanos.

Procedimento de perfuração do osso temporal

Após uma incisão auricular posterior, o procedimento cirúrgico foi feito de forma semelhante à abordagem humana. A mastoidectomia foi feita com broca otológica manual (Medtronic® Xomed) com broca cortante de 6 mm, seguiu o canal auditivo externo para identificar a bula e o hipotímpano. A cadeia ossicular foi exposta por perfuração em direção ao topo com uma broca ultradiamantada de 3 mm e a JR foi exposta por perfuração retrógrada. A visualização da JR foi aprimorada pela remoção do nervo facial (NF) e o bloco do labirinto (fig. 4A).

A membrana da JR foi incisada e o arranjo de eletrodos foi inserido (AB HF MS Demo Electrode Assembly, fabricado por Advanced Bionics, Califórnia, EUA) (fig. 4B). O arranjo de eletrodos era um dispositivo de demonstração para uso em humanos, composto por 16 eletrodos; o comprimento total era de 23,7 mm e o comprimento ativo era de aproximadamente 15 mm. Observamos pneumatização da mastoide, cadeia ossicular, canal do NF e JR visíveis. Também observamos se a inserção do eletrodo foi concluída.

Resultados

Tomografias computadorizadas

Tomografias computadorizadas de OTs de 20 ovelhas e 20 mulheres foram analisadas; dos 20 OTs ovinos, 7 foram implantados. O estudo morfológico da orelha interna mostrou a presença dos 3 canais semicirculares, o vestibulo e a cóclea com 2,5 voltas para todos os OTs. Os valores das medidas foram calculados em média entre os dois examinadores e são mostrados para ovelhas na tabela 1 e para humanos na tabela 2. Os testes *t* de Student foram usados para comparar as medidas entre humanos e ovelhas. Todas as medições foram significativamente maiores para OTs humanos ($p < 0,001$), exceto para o diâmetro da JR ($df = 38$, $t = 1,51$, $p = 0,14$). Os dados médios de OTs de ovelhas e humanos foram comparados em termos de proporções. Para as ovelhas, o volume médio da cóclea foi 0,59, a altura média foi 0,69 e o comprimento médio foi 0,73, em relação às medidas em humanos; para as dimensões restantes, as proporções em ovelhas variaram de 0,81 a 1,1, em relação às humanas.

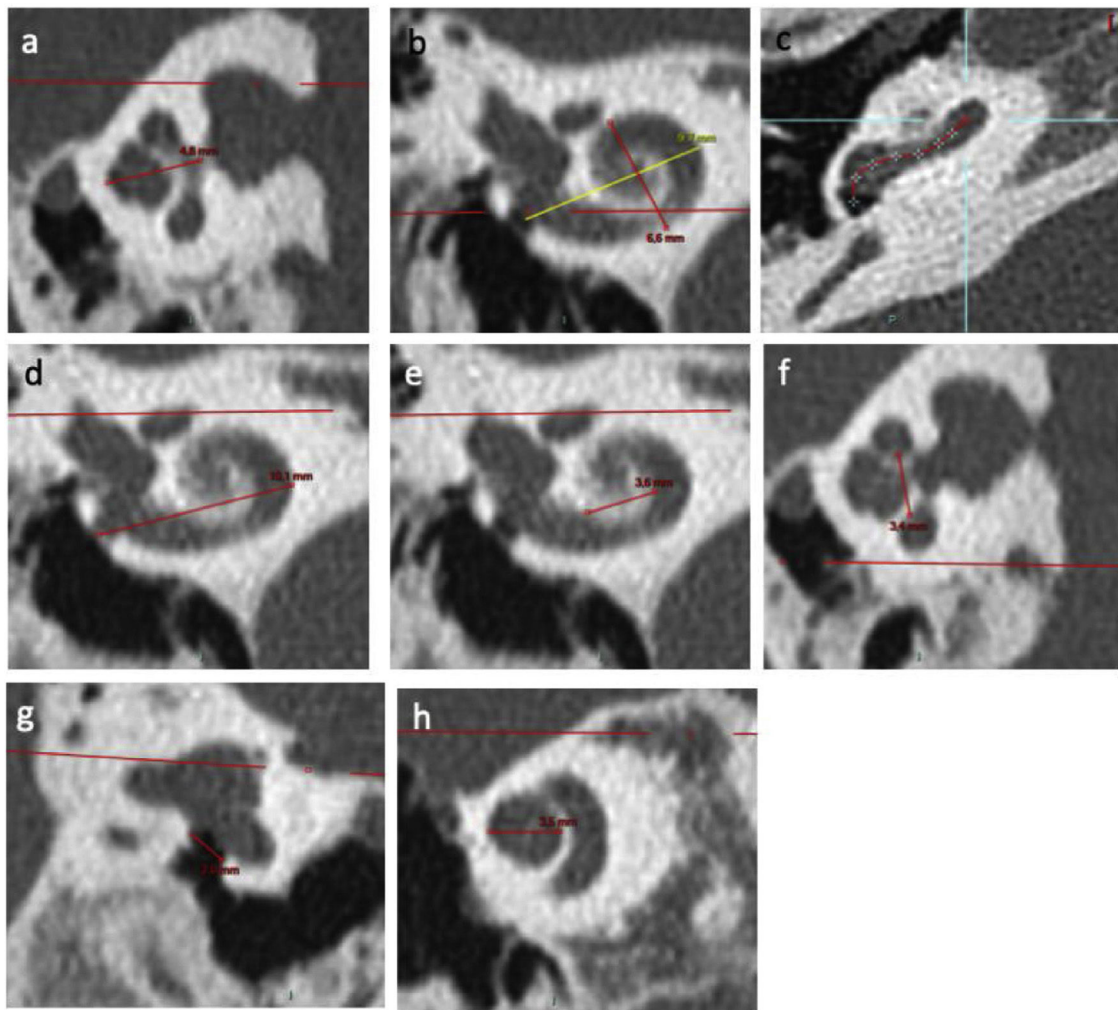


Figura 2 Medidas obtidas por TC da orelha interna. (a) Altura da cóclea em corte axial; (b) Medidas de comprimento A em uma reconstrução por modíolo. A medida B corresponde à largura da cóclea; (c) Identificação de pontos no giro basal da cóclea por meio do aplicativo “análise de vasos” para medir o comprimento da cóclea desenrolada; (d) Diâmetro externo do giro basal da cóclea em corte frontal; (e) Diâmetro interno do giro basal da cóclea em corte frontal; (f) Diâmetro interno do giro basal da cóclea em corte sagital; (g) Diâmetro da JR em uma reconstrução de Saylisoy et al. (2014); (h) Diâmetro do giro apical da cóclea.



Figura 3 TC de osso temporal de ovelha com arranjos de eletrodos inseridos na cóclea.

Perfuração de osso temporal de cadáver de ovelha

A perfuração foi feita em 20 OTs de ovelhas (10 à direita, 10 à esquerda) e os arranjos de eletrodos foram inseridos em 7 dos 20 OTs de ovelhas; os primeiros 13 OTs foram usados para

treinar procedimentos cirúrgicos. No primeiro procedimento cirúrgico, foi perfurada a parede posterior do canal auditivo externo, o que dificultou a localização da JR; para encontrar a membrana da JR, todas as estruturas foram então perfuradas. No segundo procedimento, o canal auditivo externo foi identificado e a cadeia ossicular revelada. Para os 7 OTs que foram implantados, a inserção do eletrodo foi visualmente completa. O comprimento do conjunto de eletrodos inserido foi medido; o valor médio foi de $18,3 \pm 1,5$ mm. Não foi observada pneumatização da mastoide nos OTs de ovelha perfurados. A JR foi encontrada em todos os procedimentos e o canal do NF foi encontrado em 80% dos procedimentos. Todos os eletrodos (16/16) foram inseridos com sucesso nos 7 implantes cocleares. As características dos procedimentos cirúrgicos são apresentadas na [tabela 3](#).

Discussão

As dimensões da cóclea foram consistentemente menores em ovelhas do que em humanos, mas geralmente

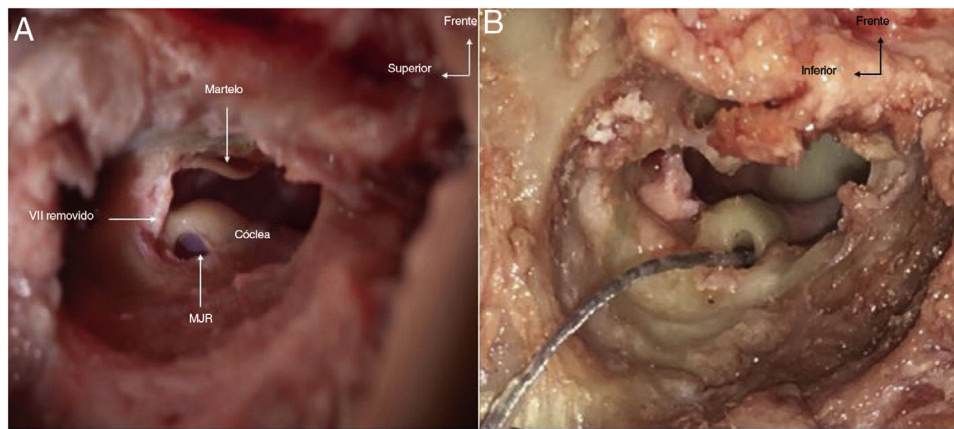


Figura 4 A, Visão intraoperatória da MJR no osso temporal esquerdo de ovelha. B, Arranjo de eletrodos completamente inserido na MJR na cóclea esquerda de uma ovelha. MJR, Membrana da janela redonda; CAE, Canal auditivo externo.

comparáveis. As demais dimensões foram comparáveis às descritas em estudos anteriores, como mostrado na [tabela 4](#).

O procedimento cirúrgico melhorou progressivamente com perfurações sucessivas. A cadeia ossicular não era visível durante a perfuração, pois a JR estava em uma orientação posterior no hipotímpano. A cadeia ossicular, principalmente o martelo, é mais visível quando a orientação da JR é mais anterior, devido às variações anatômicas. A JR foi bem observada, sugeriu que o treinamento cirúrgico para inserção do arranjo de eletrodos ou extração de amostras da perilinfa poderia ser feito em ovelhas. Entretanto, ovinos parecem ser um modelo animal inadequado para mastoidectomia, pois a mastoide é pouco pneumatizada.¹³

A relação média entre o volume da cóclea humana e ovina foi de 0,59, consistente com pesquisas anteriores⁷. Essa proporção relativamente pequena (em comparação com as outras dimensões) pode ser porque a TC não é o padrão-ouro para avaliar o fluido da orelha interna. A ressonância magnética com sequências hiperponderadas em T2 seria mais apropriada e pode revelar volumes de fluido endococlear mais similares entre ovelhas e humanos.

Ovelhas parecem ser um bom modelo animal para experimentos da orelha interna e treinamento cirúrgico, especialmente para inserção do eletrodo de IC. Na verdade, o comprimento da cóclea “desenrolada” em ovelhas é mais próximo daquela em humanos do que em outros pequenos animais ([tabela 4](#)). Dado o espectro de audição comparável entre ovelhas e humanos, a tonotopia também deve ser comparável. Além disso, como as dimensões da cóclea se aproximam daquelas em humanos, o mesmo dispositivo de implante usado em humanos pode ser usado em ovelhas, o que é útil para treinar a inserção do eletrodo de IC. No gato, o comprimento da cóclea é mais próximo do humano, mas o número de giros é maior, o que pode levar a mais trauma na inserção do eletrodo. Além disso, os modelos de gatos geralmente são menos acessíveis por motivos éticos.

Dadas as dimensões cocleares comparáveis entre ovelhas e humanos, as ovelhas são úteis para obter um volume suficiente de fluido perilinfático para análise. Além disso, não houve diferença significativa na dimensão da JR entre

ovelhas e humanos ($p = 0,14$) e a JR foi encontrada em todos os procedimentos de perfuração, o que torna a ovelha um bom modelo para qualquer cirurgia que envolva a JR (por exemplo, implante coclear, amostragem de fluido perilinfático etc.).

Com um dispositivo de implante coclear humano, todos os 16 eletrodos foram inseridos visualmente em OTs de ovelha, com uma profundidade de inserção média de 18,3 mm. Na cobaia, o implante coclear foi feito com um dispositivo que incluía apenas 2 eletrodos ativos, para um comprimento de arranjo de eletrodos de 4 mm². DeMason et al.³ implantou em esquilos-da-Mongólia um a 2 contatos de platina-irídio para observar o trauma coclear durante a inserção e avaliar o estado funcional dos eletrodos; os eletrodos de inserção mais profundos foram de aproximadamente 4,1 mm. A profundidade de inserção e o trauma da cóclea são particularmente interessantes no contexto da preservação da audição acústica residual. Com o modelo de ovelha, um dispositivo humano pode ser usado, permite obter informações sobre a profundidade de inserção e trauma relevante para receptores humanos de IC.

Os efeitos da perda auditiva já foram estudados em muitos modelos animais. Para melhor compreender a fisiopatologia, a perda auditiva foi induzida por aminoglicosídeos em cobaias¹⁷ ou por ruído em camundongos¹⁸ ou vice-versa. O uso de ovelhas como modelo animal de perda auditiva seria interessante. De fato, como as ovelhas parecem ter uma anatomia da orelha interna e fisiologia auditiva comparáveis aos humanos, podem ser um modelo animal valioso para estudar a perda auditiva neurosensorial, particularmente o local da lesão, que é difícil de medir em adultos pós-linguais. A próxima etapa seria introduzir um IC para o modelo *in vivo* de perda auditiva com

ovelhas.¹⁹ O desenvolvimento de um modelo ovino também pode ser útil para estudos de farmacometabólica da perda auditiva. As informações desses estudos podem ser úteis no desenvolvimento da administração de drogas terapêuticas *in situ*, são usadas de acordo com a etiologia da surdez; corticosteroides podem ser administrados através dos eletrodos implantados para reduzir o trauma coclear, quando houver audição acústica residual.²⁰

Tabela 1 Medidas radiológicas orelha interna de ovelhas na tomografia computadorizada de ossos temporais

OT de ovelha	Idade (anos)	Lado	Número de giros	Altura (mm)	Comprimento medido (mm)	Comprimento A (mm)	Comprimento calculado Jolly (mm)	Largura (mm)	Diâmetro externo do giro basal (mm)	Diâmetro interno do giro basal (mm)	Diâmetro do giro apical (mm)	Diâmetro da JR (mm)	Volume (mm ³)
1	2	D	2,5	2,06	20,42	7,77	24,71	5,08	6,93	2,79	2,78	2,14	63
2	2	E	2,5	2,43	19,37	7,71	24,51	5,04	6,56	2,3	2,97	1,98	62
3	2,75	D	2,5	2,15	21,51	7,83	24,95	5,59	6,48	2,44	2,78	1,89	73
4	2,75	E	2,5	2,65	20,95	7,92	25,28	5,44	6,98	2,41	2,91	1,77	73
5	2,75	D	2,5	2,47	19,92	7,61	24,15	5,24	6,65	2,44	2,75	1,96	44
6	2,75	E	2,5	2,45	20,26	7,78	24,77	5,29	6,86	2,37	2,93	1,97	43
7	2,75	D	2,5	2,52	21,13	7,72	24,55	5,13	7,25	2,38	2,98	1,76	47
8	2,75	E	2,5	2,4	19,66	7,48	23,67	5,53	7,31	2,37	2,92	1,72	54
9	2,75	D	2,5	2,47	21,79	7,22	22,7	5,1	6,68	2,32	2,74	1,77	40
10	2,75	E	2,5	2,49	19,69	7,22	22,7	5,18	6,71	2,58	2,74	1,58	37
11	2,25	D	2,5	2,37	20,99	7,67	24,37	4,78	7,19	2,57	2,78	1,69	44
12	2,25	E	2,5	2,51	19,45	7,4	23,36	4,94	7,26	2,43	2,92	1,55	42
13	4	D	2,5	2,36	19,01	6,8	21,19	5,02	6,8	2,31	2,61	2,28	47
14	4	E	2,5	2,53	20,92	7,43	23,47	4,83	7,12	2,75	2,91	2,05	45
15	4	D	2,5	2,1	21,4	8,3	26,67	5,14	7,25	2,73	2,92	1,73	46
16	4	E	2,5	2,27	21,58	8,34	26,79	5,13	7,34	2,69	2,9	1,7	44
17	5	D	2,5	2,6	22,37	7,84	24,97	5,01	7,4	2,43	2,75	1,8	37
18	5	E	2,5	2,45	22,46	8,22	26,35	5,5	7,48	2,83	2,83	1,78	38
19	6	D	2,5	2,83	21,09	7,45	23,54	4,89	7,91	2,87	2,89	1,78	43
20	6	E	2,5	2,7	20,76	7,74	24,6	5,69	7,65	2,48	2,83	1,69	40
Mean	3,425		2,5	2,44	20,74	7,67	24,37	5,18	7,11	2,52	2,84	1,83	48,1
SD	1,26		0	0,19	0,97	0,37	1,34	0,25	0,39	0,18	0,095	0,18	10,8

OT, Osso temporal; D, Direito; E, Esquerdo; mm, Milímetro; JR, Janela redonda; DP, Desvio padrão.

Tabela 2 Medidas radiológicas da orelha interna da mulher na tomografia computadorizada do osso temporal

OT Humano	Idade (anos)	Lado	Número de giros	Altura (mm)	Comprimento medido (mm)	Comprimento A (mm)	Comprimento calculado Jolly (mm)	Largura (mm)	Diâmetro externo do giro basal (mm)	Diâmetro interno do giro basal (mm)	Diâmetro do giro apical (mm)	Diâmetro da JR (mm)	Volume (mm ³)
1	32	D	2,5	3,64	28,48	9,87	32,38	7,28	7,92	3,2	3,5	1,72	74
2	32	E	2,5	3,48	29,79	9,9	32,49	7,22	8,22	3,13	3,58	1,65	95
3	40	D	2,5	3,36	26,67	8,8	28,47	6,54	7,45	2,91	3,54	1,59	78
4	40	E	2,5	3,41	26,81	8,93	28,96	6,68	7,57	2,75	3,55	1,68	71
5	52	D	2,5	3,63	28,33	9,07	29,46	6,56	7,73	2,94	3,62	1,7	57
6	52	E	2,5	3,69	27	8,99	29,17	6,52	7,37	3,08	3,37	1,65	73
7	36	D	2,5	3,57	29,47	9,66	31,63	6,87	7,78	2,61	3,62	1,65	94
8	36	E	2,5	2,84	29,41	9,35	30,48	6,56	7,83	2,58	3,52	1,72	85
9	38	D	2,5	3,28	28,12	9,49	31,01	6,33	7,02	3,12	3,36	1,97	78
10	38	E	2,5	3,11	27,74	9,32	30,39	6,31	7,57	2,94	3,52	1,87	84
11	21	D	2,5	3,46	27,19	9,44	30,81	6,49	7,87	2,64	3,66	1,7	74
12	21	E	2,5	3,39	28,98	8,97	29,11	6,63	7,7	2,57	3,67	1,67	64
13	65	D	2,5	3,79	29,4	9,14	29,73	6,75	7,95	2,64	3,63	2,06	94
14	65	E	2,5	3,7	29,6	9,36	30,52	6,84	7,7	2,57	3,58	2,33	88
15	38	D	2,5	3,39	27,56	9,28	30,22	6,25	7,43	2,54	3,4	1,82	90
16	38	E	2,5	3,65	27,22	9,1	29,57	6,61	7,39	2,61	3,35	1,92	92
17	83	D	2,5	3,39	27,37	9,25	30,13	6,6	7,41	2,59	3,4	1,72	83
18	83	E	2,5	3,36	29,51	9,61	31,45	6,27	7,05	2,53	3,45	1,19	97
19	31	D	2,5	3,71	28,46	9,06	29,42	6,16	6,99	2,64	3,3	1,49	91
20	31	E	2,5	3,53	27,54	8,98	29,15	6,19	7,11	2,55	3,43	1,47	71
Média	43,6		2,5	3,47	28,23	9,28	30,23	6,58	7,55	2,76	3,50	1,73	81,65
DP	17,82		0	0,23	1,05	0,31	1,14	0,31	0,34	0,23	0,11	0,24	11,2

OT, Osso temporal; D, Direito; E, Esquerdo; mm, Milímetro; JR, Janela redonda; DP, Desvio padrão.

Tabela 3 Estruturas anatômicas identificadas durante a perfuração do osso temporal

OT de ovelha	Idade (anos)	Lado	Pneumatização da mastoide	Cadeia ossicular	Canal do NF	Visibilidade da JR	Facilidade de inserção do eletrodo	Inserção do eletrodo (n = eletrodo inserido)	Comprimento do conjunto de eletrodos inserido (mm)
1	2	D	-	-	-	++	/	/	/
2	2	E	-	-	+	++	/	/	/
3	2,75	D	-	-	+	++	/	/	/
4	2,75	E	-	-	+	++	/	/	/
5	2,75	D	-	-	++	++	/	/	/
6	2,75	E	-	-	++	+	/	/	/
7	2,75	D	-	-	+	++	/	/	/
8	2,75	E	-	-	-	+	/	/	/
9	2,75	D	-	-	++	++	/	/	/
10	2,75	E	-	-	++	+	/	/	/
11	2,25	D	-	-	++	+	/	/	/
12	2,25	E	-	-	++	++	/	/	/
13	4	D	-	++	++	++	/	/	/
14	4	E	-	+	++	++	S	Completo (n=16)	19,6
15	4	D	-	++	++	++	S	Completo (n=16)	18,6
16	4	E	-	++	-	++	S	Completo (n=16)	19
17	5	D	-	++	++	++	S	Completo (n=16)	18,8
18	5	E	-	-	-	+	S	Completo (n=16)	19,3
19	6	D	-	++	++	++	S	Completo (n=16)	17
20	6	E	-	-	+	++	S	Completo (n=16)	15.5

OT, Osso temporal; D, Direito; E, Esquerdo; (-), Não visualizado; (+), Visibilidade parcial; (++) , Visibilidade completa; mm, Milímetro; S, Sim. Cor cinza subjacente: OTs de ovelha com implante coclear.

Tabela 4 Dimensões da cóclea em outras espécies de mamíferos

	Largura ± DP (mm)	Altura ± DP (mm)	Comprimento ± DP (mm)	Giros
Cobaia	#	#	#	3 ¼ ¹⁷
Gerbil	2,6 ± 0,1 ¹⁹	3,4 ± 0,1 ¹⁹	10,9 ± 0,43 ¹⁹	3 ½ – 3 ¾ ¹⁸
Gato	#	4,45 ± 0,24 ²¹	11,1 ± 0,54 ⁴	2 ½ – 3 ²⁰
Humano	7,0 ± 0,3 ²²	3,8 ± 0,2 ²²	23 ± 2,26 ²¹	3 ½ – 3 ¾ ²¹
Humano (nosso estudo)	6,58 ± 0,31	3,47 ± 0,23	35,6 ± 1,4 ²³	2 ½ – 3 ²³
Ovelha	#	#	30,2 ± 1,14	2 ½
Ovelha (nosso estudo)	5,18 ± 0,25	2,44 ± 0,19	19,9 ± 1,7 ⁷	2 ½ ⁹
			20,74 ± 0,97	2 ½

Embora as ovelhas possam ser um modelo animal promissor, seu tamanho pode ser um desafio em termos de manutenção. As ovelhas requerem um aprisco para alojamento e uma equipe experiente. Além disso, o uso de ovelhas em pesquisas é mais restrito do que o uso de camundongos, devido ao custo e às considerações éticas. Animais de grande porte já foram estudados em otologia. Embora o uso de ovelhas para experiências *in vivo* seja um

verdadeiro desafio, alguns autores estudaram a utriculostomia em ovelhas e mantiveram as ovelhas vivas 3 meses após o procedimento cirúrgico para avaliar o nistagmo, o estado geral e o equilíbrio.²¹ Angeli et al.²² estudaram eletrococleografia, enquanto Maia & Lavinsky estudaram emissões otoacústicas por produto de distorção^{23,24} durante hiperinsulinismo induzido em ovelhas anestesiadas e concluíram que o hiperinsulinismo suprimiu a função coclear. Gurr et al.¹²

estudaram a anatomia de OTs em suínos em um contexto cirúrgico. A orelha média é muito semelhante ao humano, principalmente a cadeia ossicular, onde o martelo, a bigorna e o estribo têm a mesma morfologia do ouvido humano. O canal do NF pode ser observado em frente à JR, como em humanos. Entretanto, semelhante ao nosso achado em ovelhas, a mastoide suína está ainda menos pneumatizada, os marcos clássicos não puderam ser encontrados e foi necessária a remoção da articulação atlanto-occipital. Os presentes dados sugerem que ovelhas podem ser um modelo animal de grande porte melhor do que os suínos. Mais estudos são necessários para validar o uso de ovelhas como um modelo animal realista.

Conclusão

Ovelhas parecem ser um bom modelo animal para treinar o implante coclear. A visibilidade e acessibilidade da JR são fáceis e podem permitir a amostragem do fluido perilinfático. A semelhança com a anatomia e fisiologia da orelha interna humano sugere que ovelhas também podem ser um bom modelo para fornecer drogas terapêuticas para o ouvido interno através de IC.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*. 1996;380:64–6.
- Honeder C, Ahmadi N, Kramer AM, Zhu C, Saidov N, Arnoldner C. Cochlear implantation in the guinea pig. *J Vis Exp JoVE*. 2018;56829.
- DeMason C, Choudhury B, Ahmad F, Fitzpatrick DC, Wang J, Buchman CA, et al. Electrophysiological Properties of cochlear implantation in the gerbil using a flexible array. *Ear Hear*. 2012;33:534–42.
- Müller M. The cochlear place-frequency map of the adult and developing mongolian gerbil. *Hear Res*. 1996;94:148–56.
- Rogers CS. Engineering large animal species to model human diseases. *Curr Protoc Hum Genet*. 2016;90, 15.9.1-14.
- Cordero A, del mar Medina M, Alonso A, Labatut T. Stapedectomy in sheep: an animal model for surgical training. *Otol Neurotol*. 2011;32:742–7.
- Seibel VA, Lavinsky L, Irion K. CT-scan sheep and human inner ear morphometric comparison. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72:370–6.
- Seibel VAA, Lavinsky L, De Oliveira JAP. Morphometric study of the external and middle ear anatomy in sheep: a possible model for ear experiments. *Clin Anat N Y N*. 2006;19:503–9.
- Soares HB, Lavinsky L. Histology of sheep temporal bone. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:285–92.
- Hill MW, Heavens RP, Baldwin BA. Auditory evoked potentials recorded from conscious sheep. *Brain Res Bull*. 1985;15:453–8.
- Griffiths SK, Pierson LL, Gerhardt KJ, Abrams RM, Peters AJ. Auditory brainstem response in sheep. Part II: postnatal development. *Dev Psychobiol*. 1996;29:53–68.
- Gurr A, Kevenhörster K, Stark T, Pearson M, Dazert S. The common pig: a possible model for teaching ear surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:213–7.
- Gurr A, Pearson MD, Dazert S. Lambs' temporal bone anatomy under didactic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:51–7.
- Marx M, Girard P, Escudé B, Barone P, Fraysse B, Deguine O. Cochlear implantation feasibility in rhesus macaque monkey: anatomic and radiologic results. *Otol Neurotol*. 2013;34:e76–81.
- Mistrik P, Jolly C. Optimal electrode length to match patient specific cochlear anatomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133:568–71.
- Saylisoy S, Incesulu A, Kaya E, Pinarbasli O, Adapinar B. The round window diameter in congenital aural atresia and comparison with sensorineural hearing loss and control group. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38:461–3.
- Chung M, Parravicini L, Assael BM, Cavanna G, Radwanski E, Symchowicz S. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:1017–21.
- Ohlemiller KK, Jones SM, Johnson KR. Application of mouse models to research in hearing and balance. *J Assoc Res Otolaryngol JARO*. 2016;17:493–523.
- Kaufmann CR, Tejani VD, Fredericks DC, Henslee AM, Sun DQ, Abbas PJ, et al. Pilot evaluation of sheep as in vivo model for cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2020;41:1.
- Liu Y, Jolly C, Braun S, Janssen T, Scherer E, Steinhoff J, et al. Effects of a dexamethasone-releasing implant on cochleae: a functional, morphological and pharmacokinetic study. *Hear Res*. 2015;327:89–101.
- Lavinsky L, Goycoolea M, Gananca MM, Zwetsch Y. Surgical treatment of vertigo by utriculostomy: an experimental study in sheep. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1999;119:522–7.
- Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:760–4.
- Maia FCZ, Lavinsky L, Möllerke RO, Duarte MES, Pereira DP, Maia JE. Distortion product otoacoustic emissions in sheep before and after hyperinsulinemia induction. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74:181–7.
- Zuma e Maia FC, Lavinsky L. Distortion product otoacoustic emissions in an animal model of induced hyperinsulinemia. *Int. Tinnitus J*. 2006;12:133–9.