

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CELULAR**

Cíntia Tizue Yamaguchi

**FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO DO NERVO AUDITIVO APÓS 12 MESES DE
USO DO IMPLANTE COCLEAR.**

Belém

2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CELULAR**

**FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO DO NERVO AUDITIVO APÓS 12 MESES DE
USO DO IMPLANTE COCLEAR.**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Área de Concentração: Neurociências.
Orientador: Prof. Dr. Manoel da Silva

Belém

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

Y11f Yamaguchi, Cintia Tizue.
Função de recuperação do nervo auditivo após doze
meses de uso do implante coclear / Cintia Tizue Yamaguchi.
— 2022.
47 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Manoel da Silva Filho
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-
Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Belém,
2022.

1. Potencial evocado. I. Título.

CDD 617.88

Cíntia TizueYamaguchi

**FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO DO NERVO AUDITIVO APÓS 12 MESES DE
USO DO IMPLANTE COCLEAR.**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Neurociências e
Biologia Celular do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do Pará.
Área de Concentração: Neurociências.
Orientador: Prof. Dr. Manoel da Silva Filho.

Data de aprovação: 04/03/2022

Banca Examinadora:

_____ - Orientador

Prof. Dr. Manoel da Silva Filho

Universidade Federal do Pará

Nome: Prof. Cinthya da Silva Lynch

Instituição: Universidade Estadual do Pará-UEPA

Nome: Dra. Gisele Henneman Koury

Instituição: Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza

Nome: Dr. Daniel Valle Vasconcelos Santos

Instituição: Instituto Evandro Chagas.

Ao querido amigo Dr. José Cláudio Cordeiro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente a Deus e à minha família...base de tudo.

Ao Professor Doutor Manoel da Silva Filho, por ter aceitado este desafio, que além de orientador foi um **tutor**, criando oportunidades para os servidores do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.

À Fonoaudióloga Dra. M. Valéria Schmidt Goffi -Gómez, pela certeza que me passou sobre o tema, a pesquisa e os bons resultados. Pelo apoio de mestre e amiga.

Ao Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza pelo apreço aos seus servidores.

Aos amigos e colegas que estiveram presentes sempre.

Aos pacientes e suas famílias que foram muito solícitos.

E a todos que à sua maneira contribuíram com este trabalho.

RESUMO

Introdução: O implante coclear é o tratamento padrão para perda auditiva neurossensorial bilateral severa e profunda. Para otimizar a adaptação deste dispositivo principalmente nos pacientes que não possuem capacidade de referir os parâmetros necessários para a programação, como crianças e pessoas portadoras de deficiências associadas, os testes objetivos baseados no potencial de ação das fibras do nervo auditivo vêm sendo estudados como possíveis preditores destes parâmetros a serem utilizados nas programações do implante coclear. A função de recuperação do nervo auditivo é um teste que afere o tempo que o nervo auditivo precisa para se recuperar de um estímulo (sair do período refratário absoluto) para receber novas estimulações e possivelmente ser mais responsivo à sensação auditiva oferecida pelo implante coclear. **Objetivo:** Através de um *software* específico de implantes cocleares, com o objetivo de medir a constante de tempo (τ) no período intraoperatório e no pós-operatório após 12 meses de uso do implante coclear em crianças. **Método:** Recrutamos crianças com implante coclear e resposta neural intraoperatória, avaliamos a função de recuperação usando um software de implante coclear comercialmente disponível. Os dados foram coletados no momento intraoperatório e repetidos duas vezes 12 meses após a cirurgia. **Resultados:** Verificamos que o tempo de recuperação do nervo auditivo aumenta após 12 meses de uso do implante coclear. Nossos resultados também mostram que o perfil das respostas temporais é significativamente maior na medida pós-operatória do que na intraoperatória. A reprodutibilidade teste-reteste dos registros do potencial de ação composto evocado mostrou-se confiável e estável. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que houve mudança no ECAP-REC em 12 meses de uso de implante coclear, em relação a mesma medida no momento intraoperatório nos sujeitos deste estudo. A medida de τ no intraoperatório foi mais rápida, entretanto, no pós-operatório a média nos mostrou valores de τ maiores. Entretanto, o nível de corrente foi diferente no intraoperatório e 12 meses após o uso, precisando ser mais bem explorado. Não houve diferença estatística quanto ao teste-reteste no pós-operatório, mostrando confiabilidade e reprodutibilidade da medida. Possivelmente seria o início do estudo de um perfil de responsividade em relação tempo de recuperação do nervo auditivo.

Palavras-chave: Potencial evocado. Período refratário. Eletrofisiologia.

ABSTRACT

Introduction: Cochlear implant is the standard treatment for severe and profound bilateral sensorineural hearing loss. To optimize the adaptation of this device, especially in patients who do not have the ability to refer to the parameters necessary for programming, such as children and people with associated disabilities, objective tests based on the action potential of auditory nerve fibers have been studied as possible predictors. of these parameters to be used in cochlear implant programming. The auditory nerve recovery function is a test that measures the time the auditory nerve needs to recover from a stimulus (leave the absolute refractory period) to receive new stimulation and possibly be more responsive to the auditory sensation offered by the cochlear implant. **Objective:** Through a specific software for cochlear implants, with the objective of measuring the time constant (τ) in the intraoperative period and in the postoperative period after 12 months of cochlear implant use in children. **Method:** We recruited children with cochlear implant and intraoperative neural response, evaluated the recovery function using commercially available cochlear implant software. Data were collected intraoperatively and repeated twice 12 months after surgery. **Results:** We found that the recovery time of the auditory nerve increases after 12 months of cochlear implant use. Our results also show that the profile of temporal responses is significantly higher in the postoperative measurement than in the intraoperative one. The test-retest reproducibility of the composite evoked action potential recordings proved to be reliable and stable. **Conclusion:** There was a change in 12 months of cochlear implant use, in relation to the same measure at the intraoperative moment in the subjects of this study. The intraoperative τ measurement was faster, however, in the postoperative period the mean showed higher τ values. However, the current level was different intraoperatively and 12 months after use, needing to be further explored. There was no statistical difference regarding the test-retest in the postoperative period, showing reliability and reproducibility of the measurement. Possibly it would be the beginning of the study of a responsiveness profile in relation to the recovery time of the auditory nerve.

Keywords: Action potentials. Refractory recovery. Electrophysiological recording.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Anatomia e fisiologia da audição	9
Figura 2- Registro eletrofisiológico do ECAP	11
Figura 3- Desenho esquemático do sistema de registro e estimulação	11
Figura 4- Disposição do Implante Coclear	17
Figura 5- Paradigma de subtração	23
Figura 6- Função exponencial da função de recuperação (ECAP-REC).	24
Figura 7- Ilustração no software Custom Sound para a pesquisa do ECAP- REC	24
Figura 8- Comparação entre os níveis de corrente elétrica utilizados para obtenção do ECAP	30
Figura 9- A média do τ nos dados intraoperatório, pós-operatório e teste- reteste	31
Figura 10- ECAP-REC crescimento da função exponencial.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	nível de saturação do potencial de ação.
ECAP	<i>Electrically Evoked Compound Action Potential</i>
ECAP-REC	<i>Electrically Evoked Compound Action Potential</i> -Função de recuperação do nervo auditivo
HUBFS	Hospital universitário Bettina Ferro de Souza
IC	implante coclear
MPI	Intervalo mascarador-prova
ms	Milissegundos
NRT	telemetria de respostas neurais.
T0	medida do período refratário absoluto
Tau (τ)	Constante de tempo para chegar na saturação.
PA	Potencial de ação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	15

3.1 Deficiência auditiva e o implante coclear.....	15
3.2 Programações do implante coclear.....	18
3.3 Potenciais de ação composto evocado eletricamente.....	19
3.4 ECAP-REC.....	20
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38
APÊNDICE A	

1- INTRODUÇÃO

O implante coclear (IC) é o tratamento padrão para indivíduos com surdez neurossensorial severa a profunda bilateral (MANGABEIRA, 1996). Muitos estudos têm sido realizados, diante da evolução da tecnologia do IC e a indicação pediátrica para tratamento precoce da perda de audição. É composto de uma unidade interna inserida cirurgicamente com eletrodos que, na cóclea, realizam a estimulação das células ganglionares localizadas no modíolo.

Através da inserção da cadeia de eletrodos na cóclea é possível realizar medidas objetivas (eletrofisiológicas) de avaliação neural do nervo auditivo que podem oferecer informações sobre a estimulação elétrica gerada pelo IC.

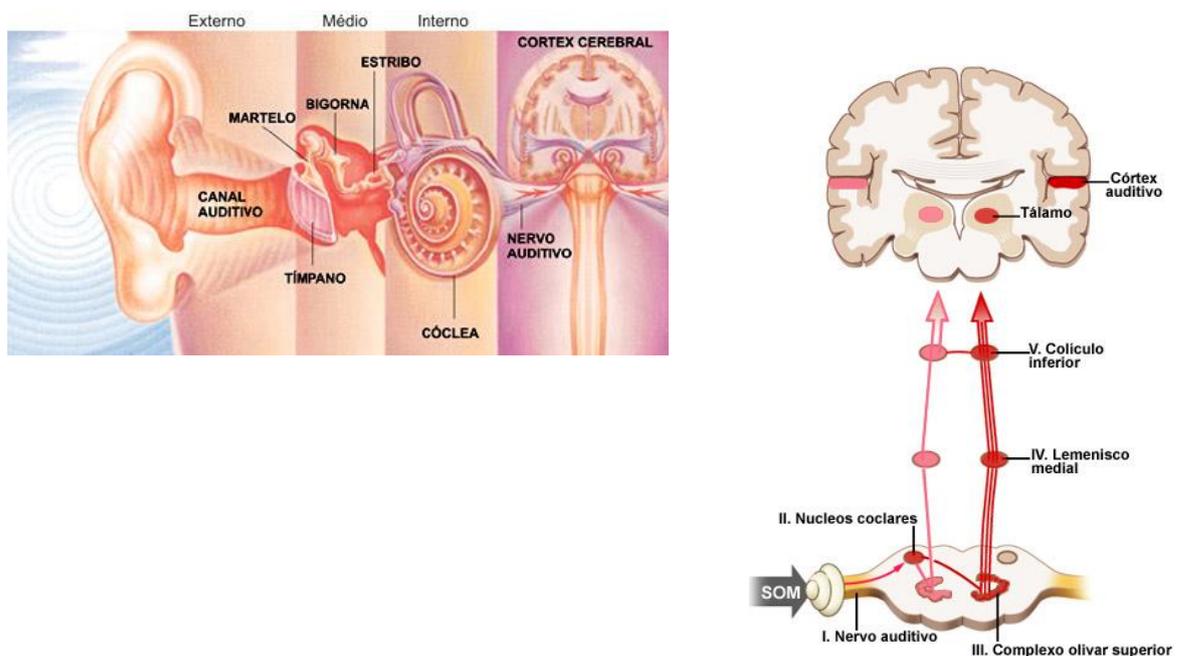


Figura 1- Anatomia e fisiologia da audição. (Fonte [Vias auditivas | Cochlea](#))

Nos últimos anos, houve um aumento no número de pacientes elegíveis para cirurgia de IC. Isso insinua o aumento da eficácia do uso desses implantes e a comprovação científica do impacto positivo no tratamento de doenças se for realizado precocemente. Assim, para as crianças principalmente, o IC tem se

mostrado benéfico, produzindo desfechos clínicos positivos como a grande possibilidade do desenvolvimento de linguagem oral (ESHLAGHI et al., 2020).

O uso do IC, no entanto, não garante a recuperação total da audição e é necessário, em alguns casos, principalmente em crianças, a maturidade cognitiva na colaboração para escolher os parâmetros de programação de seu IC.

Estudos têm melhorado essas escolhas e testes objetivos são cada vez mais utilizados em usuários de IC (KIM et al., 2010) porque as crianças muitas vezes não podem relatar com segurança certas preferências, como taxa e intensidade de estimulação.

As medidas objetivas de avaliação neural são importantes preditores para programação dos IC's. A mais utilizada é o potencial de ação composto evocado eletricamente das fibras neurais auditivas - ECAP (*Electrically Evoked Compound Action Potential*) (GUEDES et al., 2005).

Neste potencial de ação composto, a atividade simultânea em um grupo de fibras nervosas gera uma atividade elétrica denominada potencial de ação composto. Quando a resposta dos nervos é evocada pela estimulação elétrica (IC) estamos falando do potencial de ação composto eletricamente evocado - ECAP- (GUEDES et al., 2003).

O ECAP é caracterizado por apresentar um único pico negativo (N1) com uma latência de aproximadamente 0,2 milissegundos (200 μ s) a 0,4 milissegundos (400 μ s), relativo ao início da estimulação. Este pico negativo é seguido por um pico positivo (P1) com latência entre 0,5 ms (500 μ s) - 0,8 ms (800 μ s). A amplitude do ECAP é a medida da diferença entre os picos N1 e P1 (FERRARI et al., 2004), figura 2.

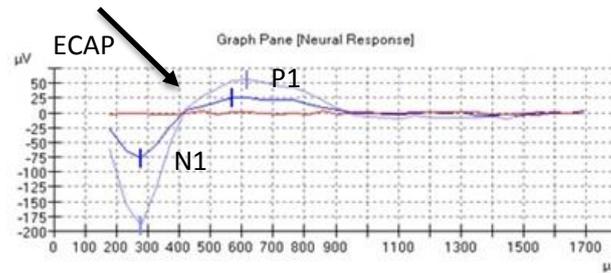
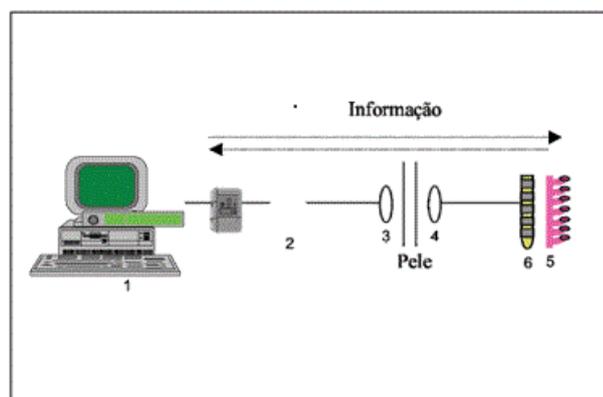


Figura 2. Registro eletrofisiológico do ECAP, onde pode ser visto o pico negativo (N1) e o positivo (P1). Fonte: *Software Custom Sound® Cochlear®*

O ECAP é um importante teste objetivo que revela a capacidade auditiva de resposta do nervo à estimulação elétrica, o registro dele é um método direto para avaliar as características funcionais das células gânglios e outras estruturas neurais auditivas *in vivo*.

As principais marcas de IC disponíveis atualmente permitem o registro da ECAP por meio da telemetria, que é um sistema de comunicação bidirecional entre os componentes internos e externos do IC, e que estimulam e capturam uma resposta a partir de fibras nervosas auditivas (ABBAS et al., 1999; FERRARI et al., 2004; CAFARELLI-DEES et al., 2005; VAN DIJK et al., 2007; LAI et al., 2009), figura 3.



Representação esquemática de como o ECAP pode ser medido pela técnica da telemetria de respostas neurais no sistema de implante coclear Nucleus 24: (1) computador e interface de programação; (2) processador de fala; (3) antena externa; (4) receptor-estimulador; (5) feixe de eletrodos e (6) nervo coclear.

Figura 3. Desenho esquemático do sistema de registro e estimulação. Fonte : FERRARI, 2004.

Uma resposta de ECAP é o potencial de ação composto gerado por uma população neural específica na cóclea, sua amplitude e recuperação mostram como essa população neural reage frente a uma estimulação elétrica. O potencial de ação é seguido por um período de excitabilidade diminuído ou período refratário, que pode ser dividido em duas etapas: absoluto e relativo. (BOTROS & PSARROS, 2010)

O período refratário absoluto é produzido imediatamente depois do potencial de ação. Durante este período é impossível excitar novamente a célula, não importando a magnitude do estímulo aplicado. O período refratário relativo é o período logo após o disparo de uma fibra nervosa, quando ocorreu repolarização parcial, e um estímulo maior que o normal pode estimular uma segunda resposta. (GUYTON, 2017)

O ECAP da função de recuperação (ECAP-REC), é o teste que avalia o tempo que o nervo auditivo leva para sair do período refratário, isto é, o tempo que o nervo auditivo leva para reestabelecer-se após um estímulo mascarador, valores maiores indicam lenta recuperação. A velocidade que o nervo auditivo leva para recuperar-se de um estímulo (constante de tempo τ) pode ser um importante preditor, orientando o audiologista na composição dos mapas a serem testados nos processadores de fala dos pacientes, principalmente para crianças (BOTROS; PSARROS, 2010).

Alguns estudos (SHPAK *et al.*, 2004; BROWN *et al.*, 1990) mostram que o paciente com o tempo mais rápido de ECAP-REC pode obter melhores *scores* em testes de percepção de fala e outros estudos divergem deste ponto de vista, relatando exatamente o contrário (BOTROS; PSARROS, 2010).

O padrão de resposta temporal do nervo auditivo em crianças usuárias de IC é essencial para a construção de habilidades auditivas, percepção de fala, conseqüentemente o desenvolvimento de linguagem.

O processamento temporal da informação auditiva realizado de maneira eficaz permite que o usuário de IC obtenha maior benefício na percepção de fala e conseqüentemente melhor habilidade auditiva. (BLAKE et al, 1994)

Os portadores de deficiência auditiva profunda bilateral que realizam a cirurgia de IC necessitam de avaliações objetivas capazes de favorecer a melhor adaptação deste dispositivo, principalmente para pessoas como as crianças ou pacientes que tenham alguma dificuldade em referir parâmetros de estimulação do IC, além de que, este teste ainda não é clinicamente utilizado, por não haver ainda aplicabilidade clínica comprovada.

Por isso, é importante investigar se existe mudança constante de tempo do ECAP-REC (τ) de crianças entre o teste intraoperatório e no pós-operatório, após 12 meses de uso do IC e a fidedignidade e reprodutibilidade destas medidas, estes dados podem somar conhecimentos na literatura auxiliando na parametrização da estimulação a ser oferecida ao usuário do IC e na aferição de prognóstico em alcançar melhores níveis de audição e linguagem.

2- OBJETIVOS

GERAL

- Medir a constante de tempo (τ) no período intraoperatório e no pós-operatório após 12 meses de uso do IC em crianças.

ESPECÍFICOS

- Verificar se há mudança do padrão temporal nesses pacientes.
- Medir a constante de tempo (τ).
- Nível de corrente utilizado no ECAP e no ECAP-REC
- Avaliar a confiabilidade do teste através do teste-reteste.

3- REVISÃO DE LITERATURA

3.1- DEFICIÊNCIA AUDITIVA (DA) E O IMPLANTE COCLEAR (IC) EM CRIANÇAS.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 1,5 bilhão de pessoas experencia algum grau de perda auditiva. Projeções advertem que, até 2050, a prevalência chegará a quase 2,5 bilhões de pessoas vivendo com algum grau de perda auditiva em todo mundo, o que equivalerá a uma a cada quatro pessoas. (WHO, 2021).

Em todo o mundo, 466 milhões de pessoas sofrem de perda auditiva com marcas de invalidez. Deste total, 34 milhões são crianças. Adolescentes e jovens entre 12 e 35 anos são os mais afetados por alta exposição a ruídos, celulares, ambientes recreativos, shows, entre outros fatores de risco para DA. Segundo a Organização Mundial da Saúde, OMS, este quadro pode piorar até 2050, quando mais de 900 milhões de pessoas deverão registrar perda de audição nesse mesmo nível.

A audição é uma das mais importantes habilidades sensoriais que aumentam a adaptação dos seres humanos ao seu ambiente. Sua limitação interfere significativamente nos processos de aquisição de linguagem oral e escrita, assim como exigem adaptações nas várias relações sociais em função das restrições ao acesso à oralidade a que estão suscetíveis as pessoas que possuem deficiência auditiva. (FAISTAUER, 2019).

O tratamento para perda auditiva neurossensorial severa a profunda bilateral pode ser realizado através de aparelho de amplificação sonora individual

(AASI), pelo método língua brasileira de sinais (LIBRAS) e próteses implantáveis, dentre elas, o IC. Que quando passível a realização do IC, o dispositivo pode oferecer a sensação auditiva. Neste estudo realizado com 30 crianças brasileiras usuárias de IC, concluiu que o IC impactou a qualidade de vida das crianças, com resultados mais significativos sobre o aumento do domínio das relações sociais e a diminuição do domínio suporte da família. (SILVA et al., 2019)

O IC é composto por duas unidades (figura 4), a primeira, interna corresponde a um receptor estimulador colocado no osso temporal (A) e um feixe de eletrodos inseridos na cóclea (B) substituindo parcialmente sua função, os quais transformam os estímulos acústicos em impulsos elétricos enviando-os ao nervo auditivo e córtex cerebral (C). A unidade externa (D) composta pelo processador de fala e antena com imã, que transmite as informações para o receptor estimulador através de radiofrequência chegando assim ao feixe de eletrodos permitindo que a estimulação elétrica seja conduzida ao córtex cerebral auditivo (FERRARI, 2004).

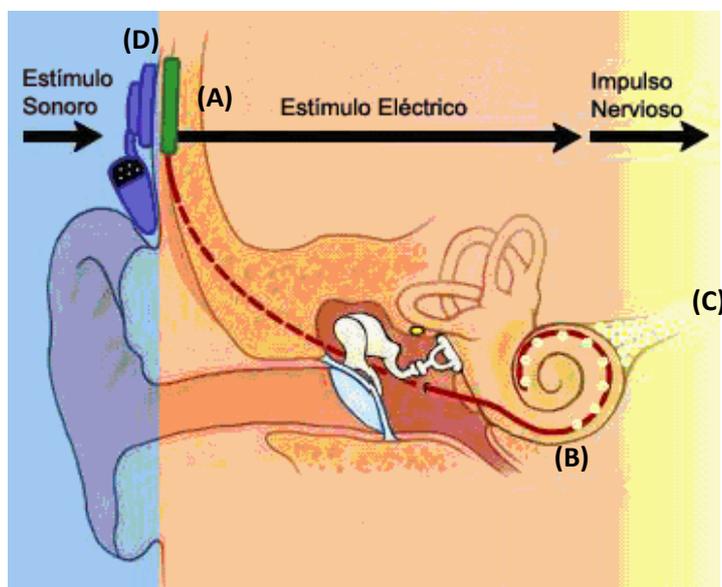


Figura 4 - Disposição do Implante coclear. Fonte: <http://articulos.sld.cu/otorrino/?cat=78>.

Os pacientes candidatos ao IC devem passar por avaliação multiprofissional para que, no que tange uma prótese cirúrgica, todos os cuidados e as expectativas deste paciente e sua família sejam ser investigados. Neste processo de avaliação o paciente é analisado por uma equipe mínima, de médico otorrinolaringologista, fonoaudiólogo, psicólogo e assistente social (caso seja SUS). Esta equipe irá reunir-se para discussão do caso e se necessário, podem solicitar avaliações de outros profissionais como geneticista, psiquiatra, entre outros. (GOFFI-GOMEZ et al., 2004)

Além disso, neste momento, é muito importante enfatizar a realização da terapia fonoaudiológica para (re) habilitação auditiva.

Em crianças, este processo não pode ser demorado devido a necessidade do IC antes dos 3 anos de idade, pois o ritmo de desenvolvimento crítico do cérebro até 3 anos é bem maior do que após esta idade, garantindo assim maior adesão ao uso efetivo do IC que é imprescindível para um bom prognóstico. (SHARMA, 2004)

No momento da realização da cirurgia de IC e no pós-operatório imediato, o paciente permanece sendo acompanhado pela equipe mínima, e 30 dias após a cirurgia já pode realizar a ativação do seu IC. A ativação é um momento único em que pessoas que nunca ouviram ou que deixaram de ouvir por algum motivo, podem ter a chance de obter a sensação auditiva. Momento esse que é carregado de emoções, mas que deve ser em um ambiente controlado e com todo suporte

para o paciente e a família. Após a ativação começam a ser realizadas as programações periódicas. (GOFFI-GOMEZ et al., 2004)

3.2-PROGRAMAÇÃO DE IMPLANTE COCLEAR

A programação do IC é realizada de dois em dois meses na criança durante o primeiro ano de cirurgia e de 3 em 3 meses no adulto. Essas programações são necessárias para que os níveis de estimulação do IC possam ser atualizados e aumentados gradativamente, assim a cada programação o paciente passa a ter mais sensações auditivas, e conseqüentemente ouvir mais.

Através de um computador ligado a uma interface do processador de fala, os parâmetros de estimulação do IC são programados. Esta programação pode ser chamada também de mapeamento. Através de respostas psicoacústicas conseguimos elaborar mapas de estimulação para cada paciente medindo principalmente os níveis de conforto.

A unidade utilizada para a programação dos eletrodos é arbitrária e denominada unidades de corrente (UC) e varia de 1 a 255, correspondendo aproximadamente a 0,01 mA e 1,75 mA, respectivamente. O sucesso das programações depende diretamente da informação psicoacústica referida pelo paciente e aos níveis de estimulação que serão guardados no processador de fala. No entanto, alguns pacientes não são completamente capazes ou treinados para fornecer estes dados psicoacústicos, por isso medidas objetivas através do potencial de ação do nervo auditivo vêm sendo estudadas para que o audiologista consiga prever os níveis de estimulação a serem estimulados pelos eletrodos do IC (GUEDES, 2003).

3.3- POTENCIAL DE AÇÃO COMPOSTO EVOCADO ELETRICAMENTE (ECAP)

O potencial de ação (PA), segundo KANDEL e autores (2014), é um sinal elétrico que pode ser passado por células nervosas a longas distâncias, pois ele é constantemente regenerado. Eles descrevem que o PA tem 4 importantes propriedades para a sinalização: primeiro, a membrana celular do axônio tem um limiar para iniciação do potencial de ação; segundo, o PA é um evento tudo ou nada, basta que a corrente ultrapasse o limiar de repouso da membrana da célula nervosa para que o PA possa ser eliciado, independente da magnitude desta corrente. Terceiro, pela característica autorregenerativa do PA não há decréscimo deste ao longo da distância em que se propaga. E quarto, o PA é seguido por um período refratário, onde o axônio precisa de um breve período para recuperar-se do estímulo que foi realizado.

O IC através dos seus eletrodos dispostos tonotopicamente na cóclea, estimula grupos de fibras de axônios que compõem a mesma. Por isso, cada eletrodo que compõe o feixe de eletrodos inserido na cóclea, pode estimular grupos de fibras nervosas que são sensíveis a frequências similares. A esta estimulação elétrica denominados potencial de ação composto evocado eletricamente (ECAP). (Kandel, 2014).

O IC é um estimulador elétrico para geração de PA como também registra o PA, facilitando assim, a avaliação no *software* (conforme figura 2). Para que esta onda seja registrada é necessário que ela passe por um processo de filtragem de artefatos e ruídos, pois o artefato da resposta elétrica é muito maior em magnitude do que a resposta neural, desta forma a separação da resposta neural do artefato é imprescindível (HUGHES et al., 2001).

3.4- ECAP- FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO (ECAP- REC)

Já comentamos que o período refratário é um breve período para a fibra ou o axônio, recuperar-se do estímulo que foi realizado. E o mesmo pode ser dividido em absoluto, onde é impossível estimular a fibra nervosa, independente da intensidade do seu estímulo e o relativo que é o intervalo no qual um segundo PA pode ser gerado, mas apenas por estímulos supraliminares, ou seja, estes estímulos têm que ser maiores que os normais capazes de excitar a fibra. (GUYTON, 2017)

O estado refratário do nervo auditivo pode ser medido através do ECAP-REC por meio da estimulação elétrica do nervo auditivo na sua porção periférica. As funções de recuperação ECAP- REC podem ser executadas para obter uma indicação do período refratário absoluto e relativo do nervo.

O software *Custom Sound*, da Cochlear Co. ® utilizado na programação dos implantes coleares, permite que sejam medidas as funções de recuperação de todos os eletrodos da matriz. A medida é realizada por um método descrito por Miller et al (2000).

As propriedades refratárias do nervo auditivo são retiradas a partir da amplitude da resposta neural em função do intervalo entre o estímulo e o ruído mascarador (MPI) que através de sua variação, permite identificar quanto tempo em que as fibras do nervo se encontram em período refratário. (FERRARI, 2004; KUTCHER, 2010).

Para conhecermos sobre o período refratário, é necessário falarmos sobre a constante de tempo da membrana plasmática da célula.

O PA de uma ou várias células precisam de um estímulo elétrico que modifique o PA de sua membrana. A constante de tempo (τ) é definida como o tempo que a resposta de voltagem da membrana alcança 63% do valor para o equilíbrio estacionário da alteração do potencial da membrana, assim que o estímulo diminui essa alteração também diminui, voltando ao equilíbrio estacionário do início. Deste modo, τ caracteriza o quanto, em microssegundos, um fluxo de corrente altera o potencial da membrana de uma célula. (PORVES et al., 2010)

Pelo *software*, é possível medir esse tempo em que o nervo precisa recuperar-se do estímulo auditivo gerado, τ . O mesmo, utiliza um modelo denominado *forward masking* que é um tipo de algoritmo para reduzir o imenso artefato produzido pela estimulação auditiva para que possamos analisar o impulso elétrico, muitas vezes extremamente pequeno em relação ao artefato gerado. (DA SILVA et al., 2020)

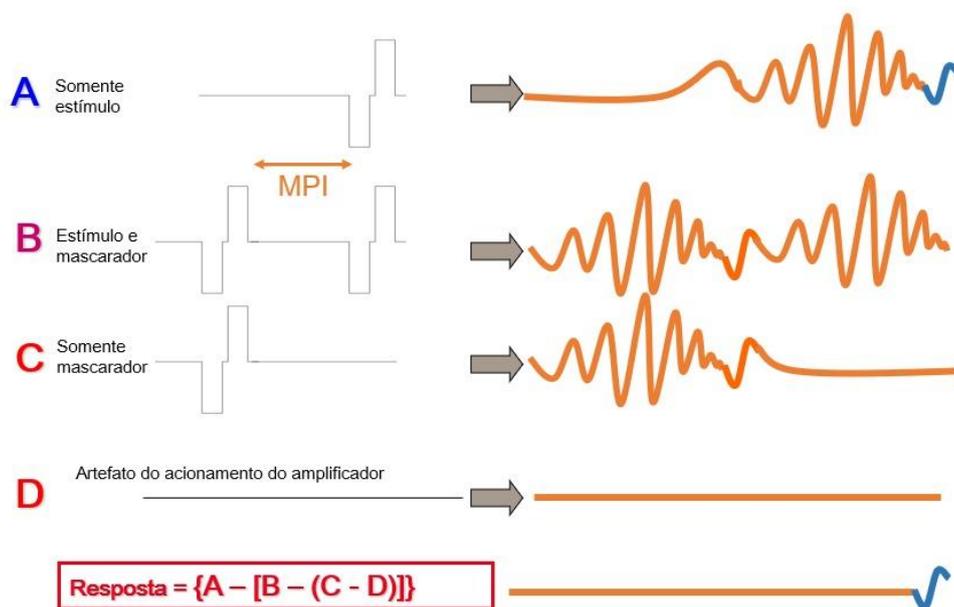
De modo geral, a técnica de subtração (Figura 5) requer que dois pulsos de corrente bifásica, um estímulo “prova” e um estímulo “mascarador”, sejam apresentados em uma velocidade e nível suficiente para levar o nervo ao período refratário e, desta forma, ser possível subtrair a resposta neural do artefato gerado pelo estímulo. O paradigma da subtração envolve os seguintes intervalos de estimulação, descritos na figura 5. (FERRARI, 2004; BOTROS; PSARROS, 2010).

O paradigma de subtração funciona através do método de mascaramento prévio (*forward-masking*), descrito por MILLER et al., (2000). No centro deste paradigma estão dois pares de mascaradores-prova e seus respectivos gravadores.

Conforme recomendado por Morsnowski et al. (2006), o *masker probe interval* (MPI) que é o intervalo entre os estímulos mascarador e prova (*probe*). Conforme o MPI é aumentado, existe mais tempo após o sinal mascarador para que os neurônios saiam do período refratário e respondam ao estímulo prova, nos intervalos utilizados no paradigma de subtração. (Figura 5)

Neste intervalo, um alto grau de refratariedade é esperado durante o estímulo da prova. Cada função de recuperação consiste em 20 medições do ECAP-REC, com MPI variando de 100 a 10.000 μ s, neste estudo foi estabelecido em 300 μ s (BOTROS; PSARROS, 2010).

Forward masking (aproveita a propriedade refratária do nervo)



Fonte: imagem cedida pela fonoaudióloga Dra. Valéria Goffi-Gomez

Figura 5. Paradigma de subtração (*forward-masking*). Traço A – resposta evocada pelo eletrodo estimulador (*probe*). Este estímulo inclui o artefato do próprio estímulo e o ECAP evocado; traço B - dois estímulos sequenciais que vão estimular o mascarador e o estimulador, conseqüentemente este traço vai representar os artefatos evocados pelo mascarador e estimulador e o ECAP evocado pelo mascarador apenas (quando o intervalo entre os estímulos é

curto o suficiente para não gerar resposta pelo *probe* - período refratário); traço C - resposta derivada do estímulo do mascarador apenas (artefato + ECAP do mascarador); traço D - estímulo com amplitude zero para obter o artefato do sistema.

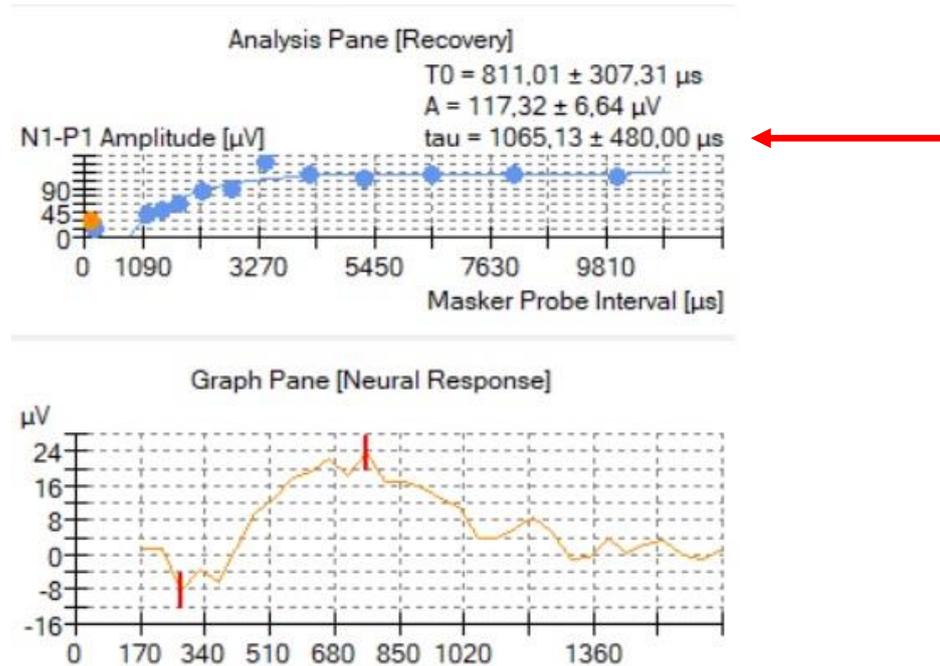
Conforme a figura 5, o ECAP elicitado pelo *probe* pode ser obtido subtraindo-se o artefato gerado pelo *probe* (B-C) da resposta evocada apenas do *probe* (A-(B-C)). Por fim, subtrai-se o artefato gerado pelo sistema (A-(B-C) -D). Medindo-se o ECAP de um eletrodo estimulador fixo e variando-se a posição do eletrodo mascarador ao longo do feixe, pode-se assim obter a função ECAP-REC eletrofisiologicamente. (CABRAL JÚNIOR, 2019)

O software permite medir funções de recuperação para todos os eletrodos da matriz e ajustará automaticamente a medição do ECAP-REC através de uma Função Exponencial. (Figura 6).

$$ECAP = A \left(1 - e^{\left(-\frac{1}{\tau}\right)(MPI-T_0)} \right)$$

Figura 6. Função exponencial da função de recuperação (ECAP-REC). Onde A é o nível de saturação, T₀ é uma medida do período refratário absoluto e tau (τ) é o parâmetro de constante de tempo.

Na apresentação da tela no computador por meio do *software* é possível de visualizar os três parâmetros disponíveis na medida do ECAP-REC como mostra a figura 7.



Fonte: *Software Custom Sound* versão 3.1

Figura 7. Ilustração no *software Custom Sound* para a pesquisa do ECAP-REC. A visualização da tela do *software* com os parâmetros medidos e na seta em vermelho o valor de τ .

O ECAP-REC é uma medida da velocidade de recuperação de mascaramento, com valores maiores indicando recuperação mais lenta e vice-versa. A constante de tempo da função de recuperação (figura 7) foi usada neste estudo como a principal medida de refratariedade. (BOTROS & PSARROS, 2010).

O ECAP-REC foi tema de muitos estudos que tentaram sobre a escolha de uma taxa de estimulação mais rápida ou mais lenta para o processador de fala do IC. (SHPAK et al., 2004), no entanto, esta mesma pesquisadora ao aprofundar-se neste estudo não conseguiu confirmar esta hipótese.

KUTCHER et al., (2010), dividiram os pacientes em três grupos conforme o tempo de recuperação do nervo auditivo, baseados no estudo de Abbas et al., 1999; sugerindo que os pacientes com média de ECAP-REC até 20% possuem

recuperação rápida do período refratário, de 21 a 49%= recuperação intermediária do período refratário e acima de 50%= recuperação lenta do período refratário. Neste estudo Kutcher obteve número aceitável de pacientes para fazer correlações apenas com o grupo intermediário, mesmo assim, não conseguiu resultados estatisticamente significantes. No entanto, algumas considerações foram observadas como: a tendência de ECAP-REC mais rápidas nas etiologias não infecciosas e o processamento temporal da via neural estar intimamente ligado ao tempo de surdez, bem como, se o registro da ECAP-REC proposto por Abbas et al., 1999 seria específico e preciso.

Botros; Psarros (2010) partiram da premissa de que a ECAP-REC rápida não correspondia a respostas eficientes do nervo auditivo e tentaram relacionar a ECAP-REC e a função de crescimento da sensação de intensidade (*loudness*). Compararam a ECAP-REC (constante de tempo- τ) com a diferença do nível de corrente elétrica do ECAP e entre o limiar psicofísico. Sua hipótese foi que a recuperação mais rápida corresponderia a uma maior diferença: nervos auditivos que se recuperaram mais rapidamente a cada pulso, devem ser capazes de proporcionar uma maior resposta neural de todo o pulso, diminuindo assim o limiar psicofísico. Para surpresa dos autores, o resultado foi o oposto do que eles esperavam, isto é, a ECAP-REC lenta está associada a grande população neural, conseqüentemente, maior capacidade de resposta temporal.

Estudos relacionados ao ECAP-REC e percepção de fala, também foram realizados, este por WILSON et al., (2000), que mostraram que a percepção de fala pode ser melhor se os pulsos modulados forem apresentados a altas velocidades de estimulação, velocidade suficiente para colocar o nervo em estado refratário.

Outros pesquisadores BROWN et al., 1990 & KIEFER et al., 2001 encontraram correlação entre ECAP-REC e a percepção de fala (rápida recuperação corresponde melhor reconhecimento de fala). No entanto, em outros trabalhos com o mesmo objetivo (ABBAS et al., 1991; TURNER et al., 2002) não encontraram correlação, entre ECAP-REC e testes de percepção de fala.

4- MATERIAIS E MÉTODO

Estudo clínico observacional prospectivo, realizado no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Pará), submetido ao comitê de ética e pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde- Universidade Federal do Pará (ICS-UFGPA) aprovado com parecer nº 402.7122013, formulação da tese baseada na Associação brasileira de normas

técnicas (ABNT) NBR 14724, 3ª edição, realizado no período de agosto de 2015 a fevereiro de 2016.

Foram coletados dados sobre o tempo de recuperação dos pacientes no momento da cirurgia, após a inserção dos eletrodos pelo médico e 12 meses após a cirurgia de IC do mesmo paciente e o reteste dessas medidas após o final da primeira tentativa aos 12 meses de uso.

Participantes:

O presente estudo incluiu nove crianças com IC do sexo feminino e duas do sexo masculino (n = 11) usando um *Nucleus 24* CI com eletrodos perimodiolar (*N24 Contour Advance; Cochlear Ltd.*). Dois dos sujeitos tinham implantes bilaterais, então 13 medições foram feitas. A idade média dos pacientes foi de 10,61 anos. Os participantes foram recrutados após seus pais assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: (1) usuários de *Cochlear® CI24RE* multicanal com eletrodos perimodiolar e (2) presença de respostas neurais intraoperatórias (ECAP). Crianças até 12 anos com IC.

Os critérios de exclusão foram: (1) inserção parcial de eletrodos confirmada por exames de imagem, (2) pacientes com deficiência múltipla ou neuropatia auditiva e (3) ausência de medidas de ECAP pós-operatórias, ou (4) incapaz de tolerar a intensidade para o ECAP-REC no pós-operatório.

Procedimento e aquisição de dados:

Os parâmetros de medição dos potenciais de ação foram determinados pelo *software (Nucleus Custom Sound™; E.P.)*, de acordo com os métodos descritos

por MILLER et al. (2000), que usou técnicas avançadas de mascaramento modificadas. O *software* mediu automaticamente a função de recuperação usando a função exponencial (figura 6):

$$ECAP = A \left(1 - e^{\left(-\frac{1}{\tau}\right)(MPI-T0)} \right)$$

Uma interface de programação (POD TM) foi conectada a um processador de fala (Freedom, Cochlear Co.) como um estimulador e uma antena de transmissão para permitir a medição intraoperatória. Na mensuração pós-operatória, o estimulador foi o processador de fala do próprio paciente e o seu implante, os dados foram registrados no *software*.

Dos 22 eletrodos, o eletrodo medial 11 foi usado para avaliar ECAP-REC. Dez níveis de corrente acima do limite do ECAP foram usados no intra-operatório. Os parâmetros padrão foram mantidos para a coleta e registro dos dados como 80 Hz de taxa de estimulação, com largura de pulso de 25 μ s, ganho (50 dB) e *delay* (122 ms). Quando nenhuma resposta foi registrada, a corrente foi aumentada em dez níveis de corrente. No intraoperatório, o tempo de exame foi de aproximadamente 5 min. Os níveis de estimulação, no pós-operatório foram aumentados de acordo com o conforto dos sujeitos, e os dados foram coletados duas vezes para avaliar a confiabilidade teste-reteste. Assim, a sessão durou aproximadamente 30 min.

Os três parâmetros disponíveis no *software* CS EP foram coletados; o período refratário absoluto (t_0); τ (constante de tempo) e a amplitude no nível de saturação (A). A variável τ foi escolhida por ser o parâmetro que representa um possível padrão temporal do nervo auditivo. Os dados foram coletados no

intraoperatório e repetidos duas vezes 12 meses após a cirurgia para analisar a confiabilidade da estabilidade medida.

Análise estatística:

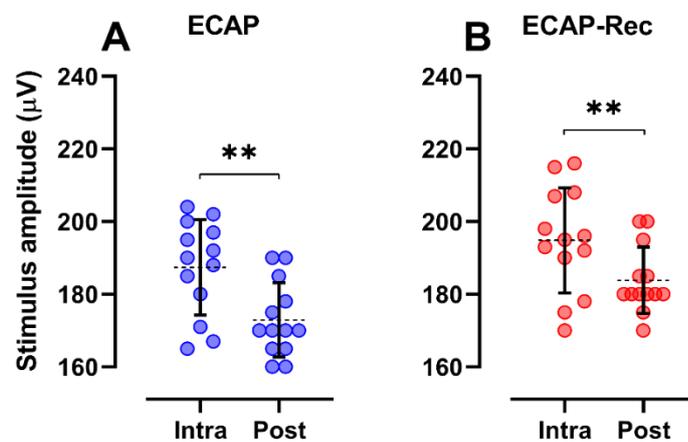
A distribuição dos dados foi gaussiana (Teste D'Agostino = 0,2307). O teste "t" pareado foi utilizado para comparar os dados dos momentos intra e pós-operatório, além do Anova e o Tukey. *post hoc* teste. As análises foram realizadas usando GraphPad Prism (*GraphPad Software Inc*). O limite de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

5- RESULTADOS

O teste ECAP-REC é dependente da estimulação por corrente elétrica. Por esse motivo, mostramos a seguir na Figura 8 o nível de corrente elétrica em microvolts utilizado no intra e pós-operatório.

A média do ECAP intraoperatório foi de $187,46 \mu\text{v} \pm 16,09$ (DP) e pós-operatório de $172,92 \mu\text{v} \pm 10,21$ (DP). A média do ECAP-REC no intraoperatório foi de $195,41 \mu\text{v} \pm 15,63$ (DP) e no pós-operatório de $183,44 \mu\text{v} \pm 9,16$ (DP).

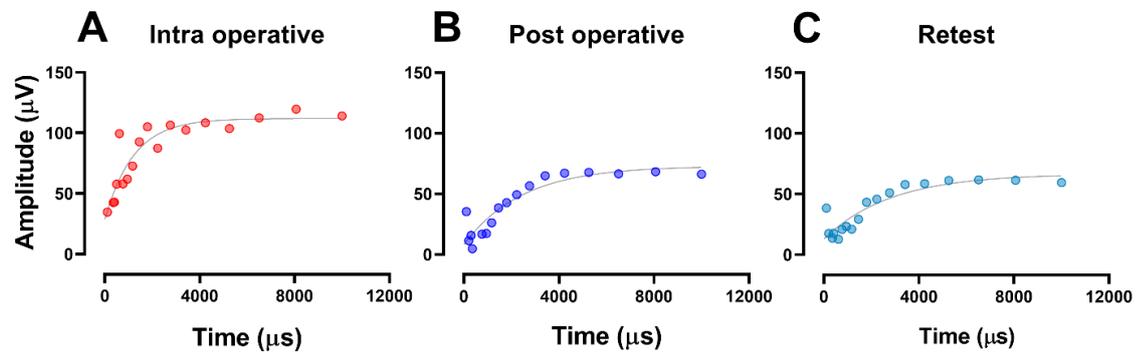
Na pesquisa intraoperatória foi possível realizar a estimulação com níveis de correntes mais altos, pois além do limiar do ECAP foi adicionado mais 10 níveis de corrente para a pesquisa do ECAP-REC, porém no pós-operatório o nível de corrente foi diminuído por algumas crianças referiram desconforto em determinadas estimulações, e além disso, em outros sujeitos não foi necessário um nível de corrente igual ou maior ao qual foi utilizado na estimulação intraoperatória para que houvesse a presença de ECAP e ECAP-REC.



Fonte: Yamaguchi *et al.*, 2021

Figura 8. Comparação entre os níveis de corrente elétrica utilizados para obtenção do ECAP intraoperatório no momento da cirurgia (Intra) e após 12 meses (Pós). A diferença estatística ($p < 0,001$, $t = 4,421$, $df = 12$) entre os níveis de corrente intra e pós-operatório revela que, no momento da cirurgia, foi necessário um nível de corrente elétrica maior que após 12 meses de uso. As linhas tracejadas representam a média e as barras no formato I, o segundo e o terceiro quartis. E ** = $p < 0,001$.

Com o objetivo de investigar se haveria a mudança na constante de tempo τ do ECAP- REC entre o teste intraoperatório e pós-operatório (12 meses pós cirúrgico) em crianças, a constante de tempo do ECAP-REC foi medida e revelou um aumento no padrão de resposta temporal do τ . A medida ANOVA indicou diferença estatisticamente significativa em τ entre as medidas intra e pós-operatórias ($F(2,24) = 5,375$, $p = 0,01$), já entre pós-operatórias e reteste não



Fonte: Yamaguchi *et al.*, 2021

Figure 10. ECAP-REC crescimento da função exponencial. (A) representa os dados do ECAP-REC (τ), obtidos durante o período intraoperatório. (B) mostra os dados do ECAP-REC (τ) obtidos após 12 meses de uso do implante coclear. (C) revela a medida da estabilidade e confiabilidade do teste, comparando duas medidas de ECAP-REC subsequentes após 12 meses de uso de implante coclear.

Após 12 meses de uso, em relação à estabilidade do teste ECAP-REC, a medição subsequente das variáveis acima é estável e confiável. Todas as médias das variáveis A (μV), t_0 (μs) e τ (tau- μs) não foram estatisticamente significativas entre as medidas subsequentes definidas na Figura 9 (Pós e Reteste) e na Figura 10 (B e C).

6- DISCUSSÃO

No trabalho de Hughes e Laurello, 2017, as pesquisadoras não encontraram efeito significativo quanto ao nível de estimulação em relação às constantes de tempo de recuperação refratária. Os dados individuais mostraram em seu estudo que apenas metade (6 de 12) das orelhas testadas tiveram recuperação lenta para níveis baixos de estímulo elétrico versus altos níveis de corrente. Insinuando

que o nível de corrente do PA pode não ser tão dependentes da intensidade de corrente elétrica.

Nosso estudo mostrou que a resposta de τ após 12 meses de uso contínuo do IC é mais lenta (Figura 9 e 10) do que antes do uso, corroborando com o estudo de Botros e Psarros (2010) que em sua pesquisa abordaram os pontos de vista teóricos e experimentais em que supunham o tamanho da população neural teria forte influência sobre a refratoriedade de todo o nervo. Acrescentam ainda que uma grande população neural opera perto dos limiares e estão mais sujeitas ao mascaramento, levando a um ECAP-REC mais lenta. Esses resultados indicam que a estimulação de IC pode prolongar a resposta de τ , uma vez que pode haver maior recrutamento de fibras nervosas após uma estimulação contínua de IC.

O τ pós-operatório que foi medido após 12 meses de uso contínuo do IC e, subsequentemente repetido, mostrou que a avaliação desses parâmetros por meio do *software* foi segura e confiável, nos mostrando segurança para realização do teste nos sujeitos.

A funcionalidade do teste ainda é limitada, mas os resultados do presente estudo, combinados com estudos anteriores, mostram que a tentativa de correlacionar as respostas de τ com taxa de estimulação de IC, (HUGHES; BAUDHUIN; GOEHRING, 2014; SHPAK et al., 2004; HE et al., 2018) com testes de percepção de fala (BLAKE, 1994; BROWN et al., 2000; KIEFER et al., 2001), levam a interpretações possivelmente equivocadas da funcionalidade do ECAP-REC, nesse momento. (LEE et al., 2012)

Turner et al. (2002) afirmaram que "...compreender os efeitos do nível de estímulo nas respostas do nervo auditivo pode fornecer mais informações sobre como melhorar o uso de medidas objetivas para otimizar potencialmente as estratégias de processamento da fala no IC...". Assim, vários fatores precisam ser considerados na determinação da resposta. A exemplo, um estudo sobre o ECAP-REC mostrou que, crianças que tiveram deficiência do nervo coclear têm uma taxa de resposta mais baixa quando se trata de seu IC do que aquelas que não têm (HE *et al.*, 2018).

A necessidade de estudos relacionadas ao público infantil, são necessárias pela dificuldade que eles têm de relatar psicofisicamente suas preferências de estimulação do IC.

Gordon et al. (2003), relatam que o desenvolvimento auditivo prossegue uma vez que o implante é ativado e envolve melhorias na velocidade de condução neural e na sincronia neural. Esses resultados indicam a possibilidade de que a estimulação do IC pode prolongar a resposta τ , uma vez que pode haver maior recrutamento de fibras nervosas após uma estimulação contínua do IC.

Da Silva et al., (2020) não encontraram correlação entre a dispersão da corrente (*spread of excitation*) e o ECAP-REC em qualquer matriz de eletrodos no local do eletrodo 11, sugerindo que os aspectos físicos da cóclea têm menos influência nas constantes de tempo refratárias. Porém, He et al., 2018, mostrou em seu estudo que o comprimento da cóclea pode influenciar na responsividade, afetando o tempo de recuperação.

Considerando que vários fatores são considerados ao medir a responsividade do IC. O estudo de Tanamati et al. (2009) também realizado com

crianças, não observaram diferenças estatisticamente significantes quando medidas de ECAP foram comparadas longitudinalmente.

O nosso estudo sugere que a busca por medidas clínicas confiáveis e objetivas pode ter como consequência a melhora da percepção da fala em usuários de IC, no sentido de tentar entender o mecanismo de funcionamento e comportamento dos potenciais evocados do nervo auditivo frente ao estímulo elétrico do IC.

De acordo com Caldwell, Jiam e Limb (2017), existem desafios que as pessoas com IC enfrentam ao identificar sons e na percepção de fala, principalmente em um ambiente ruidoso. Isso foi repetido de forma semelhante por Arenberg et al. (2018) em sua pesquisa, insinuando a necessidade de desenvolver pesquisas abrangentes sobre como os usuários de IC percebem o som. Novos estudos devem se concentrar em aumentar o uso clínico de medidas objetivas confiáveis.

Juntos, esses resultados mostram que há possibilidade do padrão de resposta esperado τ , ECAP-REC, ser menor no intraoperatório. Essas respostas tendem a aumentar o tempo de recuperação do nervo auditivo após 12 meses de uso do IC, pois há estimulação neural e possivelmente maior recrutamento de fibras nervosas. Além de que, o nível de corrente utilizado nas duas testagens fora diferente. Dessa forma, o padrão de resposta após a cirurgia de IC, 12 meses ou mais de uso do IC deve ser mais estudado.

Considerando os vários perfis e fatores que influenciam a função de recuperação do nervo auditivo, nosso estudo busca conhecer mais a fundo o período refratário relativo do nervo auditivo para que a programação do implante

coclear no futuro, possa englobar mais essa ferramenta. Um estudo com um número maior de sujeitos e controle adequado do nível de corrente de estimulação pode revelar com maior impacto o padrão de respostas temporais do nervo auditivo.

7- CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que houve mudança no ECAP-REC em 12 meses de uso de implante coclear, em relação a mesma medida no momento intraoperatório nos sujeitos deste estudo.

A medida de τ no intraoperatório foi mais rápida, entretanto, no pós-operatório a média nos mostrou valores de τ maiores. Entretanto, o nível de corrente foi diferente no intraoperatório e 12 meses após o uso, precisando ser melhor explorado.

Não houve diferença estatística quanto ao teste-reteste no pós-operatório, mostrando confiabilidade e reprodutibilidade da medida.

Possivelmente seria o início do estudo de um perfil de responsividade em relação tempo de recuperação do nervo auditivo.

REFERÊNCIAS

ABBAS, P.J; BROWN, C.J; **Electrically evoked auditory brainstem response: Refractory properties and strenght-duration functions.** Hear Res, 1991; 51: 139-148.

ABBAS PJ. et al. **Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential.** Ear Hear. 1999 Feb;20(1):45-59.

ARENBERG, J. G., et al. **A dynamically focusing cochlear implant strategy can improve vowel identification in noise.** Ear and hearing. 2018. 39(6), 1136.

BENTO et al. **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.** Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2004 (70).

BLAKE, S.W. **Temporal representations with cochlear implants.** The American journal of otology, 1994; 18: 30-4.

BOÉCHAT E.M, MENEZES P.L, COUTO C.M, FRIZZO A.C.F, SCHARLAC R.C, ANASTASIO A.R.T. **Tratado de Audiologia.** 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BOTROS, A; PSARROS. C. **Neural response telemetry reconsidered: II. The influence of neural population on the ECAP recovery function and refractoriness.** Ear and Hearing, 2010; 31, 3: 380-391.

BOTROS, A; VAN DIJK, B; KILLIAN, M. **AutoNRT: An automated system that measures ECAP thresholds with the Nucleus Freedom™ cochlear implant via machine intelligence.** Artificial Intelligence in Medicine. 2007; 40, 15—28.

BROWN, C.J; ABBAS, P.J; GANTZ, B. **Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users.** J Acoust Soc Am, 1990. 88: 1385-1391.

BROWN, C.J. et al. **The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults.** Ear Hear 2000; 21:151-163.

CABRAL JÚNIOR, F das C. **Influência da profundidade de inserção angular feixe de eletrodos na performance auditiva de pacientes submetidos Implante coclear.** São Paulo, 2019. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CALDWELL, M. T., JIAM, N. T., LIMB, C. J. **Assessment and improvement of sound quality in cochlear implant users.** Laryngoscope investigative otolaryngology. 2017. 2(3), 119-124.

CAFARELLI D. D., et al. **Normative findings of electrically evoked compound action potential measurements using the neural response telemetry of the Nucleus CI24M cochlear implant system.** Audiol Neurootol. 2005 10(2):105-16

DA SILVA, J. C., et al. **Is There Any Correlation between Spread of Excitation Width and the Refractory Properties of the Auditory Nerve in Cochlear Implant Users?** *Audiology and Neurotology*. 2020. 1-10.

ESHRAGHI, A. et al. **Genotype-Phenotype Correlation for Predicting Cochlear Implant Outcome: Current Challenges and Opportunities.** *Frontiers in Genetics*, 2020. (11).

FERRARI, D.V. et al. **A telemetria de respostas neurais no sistema de implante coclear multicanal nucleus 24: revisão da literatura.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70(1):112-8.

FAISTAUER, M. **Etiologia das perdas auditivas congênita e adquirida no período neonatal.** Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019; 111 p.

GUEDES, M.C. et al. **Medidas de telemetria de resposta neural em utilizadores de implante coclear multicanal.** *Arquivos de Otorrinolaringologia*. 2003; 7:197-204.

GUEDES, M.C. ET AL. **Telemetria de resposta neural intraoperatória em usuários de implante coclear.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2005;71(5):660-7

GUEDES, M.C. *et al.* **Efeitos do potencial de ação neural sobre a percepção de fala em usuários de implante coclear.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2007. 73(4):439-45.

GOFFI-GOMEZ, M.V.S. *et al.* **Crerios de Seleção e Avaliação Médica e Audiológica dos Candidatos ao Implante Coclear: Protocolo HC-FMUSP.** *Int. Arch. ORL*. 2004; 8: n° 4.

GORDON KA, PAPSIN BC, HARRISON RV. **Activity-dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants.** *Ear Hear*. 2003; 24:485-90.

GUYTON AC, HALL JE. **Tratado de Fisiologia Médica.** 13.ed. Editora Elsevier., 2017.

HE S., *et al.* **Responsiveness of the Electrically Stimulated Cochlear Nerve in Children with Cochlear Nerve Deficiency.** *Ear Hear*. 2018. 39:238-250.

HUGHES M.L, BAUDHUIN J. L, GOEHRING J. L. **The relation between auditory-nerve temporal responses and perceptual rate integration in cochlear implants.** *Hear Res*. 2014 (316): 44-56

HUGHES M. L. *et al.* **A longitudinal study of electrode impedance, the electrically evoked compound action potential, and behavioral measures in nucleus 24 cochlear implant users.** *Ear Hear.* 2001. 22(6):471-86.

HUGHES M. L, LAURELLO S. A. **Effect of stimulus level on the temporal response properties of the auditory nerve in cochlear implants.** *Hear Res.* 2017 (351):116-129.

KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H, JESSELL T.M, SIEGELBAUM S.A, HUDSPETH A.J. **Princípios de Neurociências.** 5 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KIEFER, J. *et al.* **Comparison of speech recognition with different speech coding strategies (SPEAK, CIS and ACE) and their relationship to telemetric measures of ECAP in the Nucleus CI24M cochlear implant system.**2001. *Audiol* 40: 32-42.

KIM J.R., *et al.* **The relationship between electrically evoked compound action potential and speech perception: a study in cochlear implant users with short electrode array.** *Otol. Neurotol.* 2010 (31): 1041 -1048.

KUTCHER K. *et al.* **Implante coclear: correlação da recuperação neural, privação auditiva e etiologia.** *Pró-Fono Revista de Atualização Científica.* 2010. Out-dez; 22 (4): 473-8.

LAI W. K., *et al.* **TNRT profiles with the nucleus research platform 8 system.** *Int J Audiology,* 2009. 48(9):645-54.

LEE E.R., FRIEDLAND D.R., RUNGE C.L. **Recovery from forward masking in elderly cochlear implant users.** *OtolNeurotol.* 2012. 33:355-63.
MANGABEIRA- ALBERNAZ, P.L. **Implante Coclear. Parte 2.** *RBM-ORL* 1996; 3 (2): 119-22.

MILLER C.A., ABBAS P.J., BROWN C.J. **An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential.** *Ear Hear,* 2000. 21:280-90.

MORSNOWSKI A, *et al.* **Measuring the Refractoriness of the Electrically Stimulated Auditory Nerve.** *Audiol Neurotol* 2006; 11:389–402

PURVES D. *et al.* **Neurociências.** 4. ed. Porto Alegre: Artmed. 2010. 53 p.

SILVA J.M, YAMADA M.O, GUEDES E.G, MORET A.L. **Factors influencing the quality of life of children with cochlear implants.** *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; 86:411-8.

SHARMA A, TOBEY E, DORMAN M, et al. **Central Auditory Maturation and Babbling Development in Infants With Cochlear Implants.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(5):511–516

SHPAK, T; BERLIN, M; LUNTZ, M. **Objective measurements of auditory nerve recovery function in Nucleus CI 24 Implantees in relation to subjective preference o stimulation rate.** Acta Otolaryngol, 2004; 124:582-586.

TANAMATI, L.F. *et al.* **Avaliação longitudinal do ECAP registrado em crianças usuárias de implante coclear.** Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2009;75(1):90-6.

TURNER, C. *et al.* **Within-subjects predictors of speech recognition in cochlear implants: A null result.** AcoustLett Online. 2002; 3: 95-100.

VAN DIJK. B., *et al.* **Clinical results of AutoNRT, a completely automatic ECAP recording system for cochlear implants.** Ear Hear, 2007.28(4):558-70

WILSON, B.S. *et al.* **Speech processors for auditory prostheses.** Seventh Quaterly Progress Report, NIH Contract N01-DC5-2103, NIH, Washington, DC, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Deafness and hearing loss.** World Health Organization. 2021

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**“FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO DO NERVO AUDITIVO APÓS 12 MESES DE USO DO IMPLANTE COCLEAR.”**

Prezado(a) Senhor(a): _____

Gostaríamos de convidar seu filho (a) a participar da pesquisa **“FUNÇÃO DE RECUPERAÇÃO DO NERVO AUDITIVO APÓS 12 MESES DE USO DO IMPLANTE COCLEAR”**, realizada no “Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza”. O objetivo da pesquisa é “estudar a capacidade do nervo auditivo poder receber informações em tempo mínimo. Para que possamos prever melhor o resultado de um paciente com implante coclear.”. A sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: Para estudar este fator é necessário que se façam medidas de telemetria neural (exame à distância das respostas do nervo auditivo) no momento da cirurgia, e 12 meses após a cirurgia. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. As respostas aos testes serão arquivadas em computador com senha para acesso.

Os benefícios esperados são de poder estimar o resultado do implante coclear através deste novo teste objetivo já disponível nos *softwares* de programação das empresas de implante coclear.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar CÍNTIA TIZUE YAMAGUCHI. RUA AUGUSTO CORRÊA, 01. TELEFONE: (91)3201.7819/ (91) 98116.0275 CT.YAMAGUCHI@UOL.COM.BR ou Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA) Complexo de Sala de Aula/ICS, Sala 13 - Campus Universitário, no. 1, Guamá, CEP: 66.075-110. Belém, Pará. Tel/Fax: 3201-7735, E-mail: cepccs@ufpa.br

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue ao(a) senhor(a).

BELÉM, _____ de _____ de 20__.

Cíntia Tizue Yamaguchi

Pesquisador Responsável

RG:3850528

DECLARAÇÃO

NOME:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido (a) sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisacooperando com a coleta de informações.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica ou assinatura do responsável) se menor de idade.

Data _____

*Termo de Consentimento Livre Esclarecido apresentado, atendendo, conforme normas da Resolução 466/2012 de 12 de dezembro de 2012.