

BERNARDO FARIA RAMOS

**Uso de dexametasona tópica isolada e associada ao
ácido hialurônico na preservação auditiva de
pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Rubens Vuono de Brito Neto

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramos, Bernardo Faria

Uso de dexametasona tópica isolada e associada ao ácido hialurônico na preservação auditiva de pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear / Bernardo Faria Ramos. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Rubens Vuono de Brito Neto.

Descritores: 1.Implantes cocleares 2.Limiar auditivo 3.Perda auditiva neurosensorial 4.Dexametasona 5.Ácido hialurônico

USP/FM/DBD-261/13

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Sergio e Rosangela**, pelos exemplos pessoais, profissionais, éticos e familiares admiráveis. Principais responsáveis por todas minhas vitórias prévias e que ainda estão por vir. Fonte de suporte, amor e dedicação, fundamentais para minha formação e pela trajetória percorrida.

À minha futura esposa e eterna companheira, **Helena**, por seu carinho, amor, apoio, suporte e dedicação em todos os momentos. Compartilhamos os momentos de vitória e nos unimos nos momentos de dificuldades.

Ao meu amigo e irmão **Henrique**, por transferir suas experiências adquiridas, sendo minha maior fonte de aprendizado e inspiração desde o início da faculdade. Seu companheirismo e atenção me acompanharam durante a vida e foram fundamentais para minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelas bênçãos sem fim.

Ao Prof. Dr. Rubens de Brito Neto, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP e orientador desta tese, pela orientação, apoio, confiança e oportunidades proporcionadas durante a residência, preceptoria e pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, pela sua capacidade de liderança que contribuiu para o crescimento desse centro de excelência e de nossa especialidade, pela oportunidade e confiança para realização da minha residência médica e preceptoria nessa Instituição.

Ao Prof. Dr. Luiz Ubirajara Sennes, Professor Associado e Coordenador do Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP pelos ensinamentos primordiais para minha formação profissional e pessoal. Exemplo ímpar para os residentes dessa Instituição.

Ao Dr. Robinson Koji Tsuji, médico assistente do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelas ideias, sugestões e dedicação imprescindíveis ao início e execução desta pesquisa. Seu apoio constante desde o início de minha residência será sempre lembrado.

À Dra. Maria Valéria Goffi Gómez, fonoaudióloga do Grupo de Implante Coclear do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelas ideias, colaborações, entusiasmo e apoio durante todo esse período. Sua boa vontade e otimismo tornam os objetivos mais simples e atingíveis.

À Dra. Signe Schuster Grasel, médica assistente do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelo incentivo, ideias e sugestões durante essa jornada. Seu perfeccionismo e dedicação são admiráveis e me inspiram constantemente.

Ao Prof. Dr. Edigar Resende de Almeida, pela oportunidade de compartilhar de suas experiências profissionais e de vida e pela amizade. Sua presença enriquece e alegra os momentos de todos à volta.

Às fonoaudiólogas do Grupo de Implante Coclear do Hospital das Clínicas da FMUSP pela realização técnica dos exames audiológicos, sem os quais não seria possível a execução desta pesquisa.

À Profa. Dra. Renata Cantisani di Francesco, Dra. Maria Valéria Goffi Gómez e Dra. Signe Schuster Grasel, pelas orientações e críticas construtivas no exame de qualificação.

Ao Dr. Rui Imamura, Dr. Fábio Pinna e Dr. Ronaldo Frizzarini, pelo incentivo à pesquisa e contribuições nos fundamentos de metodologia e estatística, responsáveis pelo enriquecimento dos trabalhos realizados nessa Instituição.

Ao Prof. Dr. Dalton Vassalo, Professor Titular da Disciplina de Fisiologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Dra. Priscila Rossi de Batista e Dra. Jonaína Fiorim pelas contribuições nos fundamentos e cálculos estatísticos.

Ao Prof. Dr. Danilo Nagib Salomão Paulo, Professor Titular da Disciplina de Fundamentos de Cirurgia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, com o qual iniciei meus primeiros projetos de iniciação científica durante a faculdade.

Ao Prof. Marcelo Rouanet pela correção ortográfica do texto original.

Aos médicos assistentes do Hospital das Clínicas da FMUSP e Hospital Universitário, pelos ensinamentos ao longo da minha formação nessa Instituição.

Aos residentes e pós-graduandos do Departamento de Otorrinolaringologia da FMUSP, sobretudo àqueles que se tornaram grandes amigos, proporcionando momentos inesquecíveis durante todo meu período de trabalho nessa Instituição.

A todos os médicos do Grupo da Otologia do Hospital das Clínicas da FMUSP que de alguma forma tiveram participação na execução deste trabalho.

Ao Dr. Fernando Roberto Zanetti, amigo com o qual iniciei meus primeiros projetos científicos durante a faculdade. Compartilhamos experiências que foram fundamentais para a confecção deste trabalho.

Aos meus avôs Cid Ramos (*in memoriam*), Aldir Bastos Ramos (*in memoriam*), Silvino Faria e Odete Zorzanelli Faria, pela criação de uma família sólida e pela presença constante em cada momento da minha vida.

Às secretárias Maria Marileide Alves, Maria Márcia Alves, Lucivânia Lima da Silva pelo carinho e atenção durante meu período de trabalho nessa Instituição.

Aos pacientes do Grupo de Implante Coclear, que nos estimulam a ser melhores médicos e cirurgiões.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de siglas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Resumo	
<i>Abstract</i>	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1 Preservação auditiva	7
3.2 Corticosteroides na cirurgia do implante coclear	17
3.3 Ácido hialurônico na cirurgia do implante coclear	20
4 MÉTODOS	23
4.1 Desenho do estudo	24
4.2 Local e população de estudo	24
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	24
4.3.1 Critérios de inclusão	24
4.3.2 Critérios de exclusão	25
4.4 Aspectos éticos da pesquisa	25
4.5 Aleatorização	26
4.6 Coleta de dados	27
4.7 Procedimentos e técnica cirúrgica	28
4.8 Tamanho amostral e análise estatística	33
5 RESULTADOS	35
5.1 Características da amostra	36
5.2 Limiares tonais audiométricos	38
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÕES	52
8 ANEXOS	54
8.1 ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido	55
8.2 ANEXO 2 – Ficha de protocolo	58
9 REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	76
Carta de aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa	

LISTAS



ABREVIATURAS

AASI	aparelho de amplificação sonora individual
C	Celsius
dB	decibel
DP	desvio-padrão
et al	e outros
HL	<i>hearing level</i>
SPL	<i>sound pressure level</i>
VEMP	<i>vestibular evoked myogenic potential</i>

SÍMBOLOS

g	grama
Hz	hertz
kg	quilograma
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
p	nível descritivo
°	grau
>	maior
®	marca registrada
≤	menor ou igual
%	por cento

SIGLAS

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
MG	Minas Gerais

FIGURAS

Figura 1	Fluxograma dos pacientes do estudo.....	26
Figura 2	Implante Nucleus Freedom L24 composto por 1 receptor/estimulador, 2 eletrodos extracocleares (1 placa de platina conectada ao receptor/estimulador e 1 eletrodo bola com diâmetro de 1,5 mm) e 1 sistema de eletrodos intracocleares.....	28
Figura 3	Feixe de eletrodos intracocleares contendo 22 eletrodos ativos de platina de meia banda distribuídos em 16 mm de extensão.....	29
Figura 4	Fáscia de músculo temporal envolvendo o feixe de eletrodos do implante coclear.	30
Figura 5	Ácido hialurônico (Provisc®) em seringa de vidro descartável contendo 0,85 mL da substância acoplada a cânula roma calibre 27 com angulação de 45°.....	31
Figura 6	Aplicação de 1 gotícula de ácido hialurônico sobre a abertura da membrana da janela redonda.....	32
Figura 7	Embebição do feixe de eletrodos com ácido hialurônico.....	32

GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição da perda auditiva pelo período de aquisição da linguagem entre os grupos.	37
Gráfico 2	Distribuição da perda auditiva segundo as causas entre os grupos....	37
Gráfico 3	Distribuição das médias dos limiares tonais obtidos no pré-operatório nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) entre os grupos estudados.	38
Gráfico 4	Distribuição das médias dos limiares tonais obtidos no pré-operatório nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) entre os grupos estudados. Verificou-se diferença entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,02$).	39
Gráfico 5	Distribuição das diferenças das médias dos limiares tonais nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) obtidos no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório entre os grupos. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo 3 comparado aos grupos 1 e 2 ($p = 0,002$).	40
Gráfico 6	Distribuição das diferenças das médias dos limiares tonais nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) obtidos no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório entre os grupos. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,01$).	41
Gráfico 7	Distribuição da amostra segundo a diferença das médias dos limiares audiométricos entre o pré-operatório e o 6º mês de pós-operatório nos grupos estudados.	43

Gráfico 8	Distribuição das diferenças das médias dos limiares auditivos das frequências de 125, 250 e 500 Hz analisadas separadamente entre os grupos estudados.	44
------------------	---	----

TABELAS

Tabela 1	Limiares nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) obtidos no pré-operatório e no pós-operatório com seus respectivos desvios-padrão nos grupos estudados, assim como a diferença entre esses limiares.....	42
Tabela 2	Limiares nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) obtidos no pré-operatório e no pós-operatório com seus respectivos desvios-padrão nos grupos estudados, assim como a diferença entre esses limiares.....	42

RESUMO

Ramos BF. *Uso de dexametasona tópica isolada e associada ao ácido hialurônico na preservação auditiva de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: A introdução dos princípios da *soft surgery* desencadeou busca constante pela preservação auditiva, principalmente após a expansão dos critérios de inclusão para a cirurgia do implante coclear. Esses princípios cirúrgicos, associados a novos modelos de eletrodos e ao uso de fármacos no intraoperatório, têm sido utilizados a partir do melhor conhecimento da anatomia da orelha interna e da repercussão dos mecanismos inflamatórios desencadeados pelo trauma de inserção dos eletrodos. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito de dexametasona tópica isolada e associada ao ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes com audição residual submetidos ao implante coclear na preservação dos limiares tonais dos mesmos. **MÉTODO:** Foram avaliados 18 pacientes adultos com surdez severa-profunda submetidos à cirurgia de implante coclear divididos em 3 grupos: Implante coclear como grupo-controle, grupo 1; implante coclear com uso de dexametasona tópica no intraoperatório, grupo 2; e implante coclear com uso de dexametasona tópica associada ao ácido hialurônico no intraoperatório, grupo 3. Foram comparadas as médias dos limiares tonais nas frequências de 125, 250 e 500 Hz e nas frequências de 1000, 2000 e 4000 Hz no pré-operatório e no pós-operatório. **RESULTADOS:** A diferença entre as médias dos limiares tonais nas frequências baixas obtidas no 6º mês de pós-operatório e no pré-operatório foi de 28,03 dB \pm 6,77 dB no grupo 1, 30 dB \pm 14,53 dB no grupo 2 e 7,23 dB \pm 6,12 dB no grupo 3. Houve diferença estatisticamente significativa dos valores do grupo 3 em relação ao grupo 1 e 2 ($p = 0,002$). A diferença entre as médias dos limiares tonais nas frequências altas obtidas no 6º mês de pós-operatório e no pré-operatório foi de 11,12 dB (DP \pm 9,71 dB) no grupo 1, 22,77 dB (DP \pm 12,79 dB) e 3,89 dB (DP \pm 3,1 dB). Houve diferença estatística entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,01$). **CONCLUSÕES:** A associação do uso tópico de dexametasona e ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear foi significativamente superior ao grupo controle e ao grupo no qual foi utilizado apenas a dexametasona tópica na preservação dos limiares auditivos. Por outro lado, o uso isolado de dexametasona tópica não demonstrou resultados superiores na preservação dos limiares acústicos quando comparado ao grupo controle.

Descritores: Implantes cocleares; Limiar auditivo; Perda auditiva neurosensorial; Dexametasona; Ácido Hialurônico.

ABSTRACT

Ramos BF. *Hearing preservation using topical dexamethasone isolated and associated with hyaluronic acid in cochlear implantation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

INTRODUCTION: The expansion of candidacy criteria for cochlear implantation led to a constant care for hearing preservation. The in-depth knowledge of the anatomy and function of the inner ear as well as the inflammatory repercussion caused by the insertion trauma led to the development of soft surgery principles, new electrode designs and pharmacotherapy. The purpose of this study was to compare the effects of topical dexamethasone isolated and associated with hyaluronic acid in hearing preservation in cochlear implantation. **METHOD:** Eighteen severely to profoundly hearing impaired adult patients were evaluated and divided into 3 groups: Cochlear implantation as a control group in group 1, cochlear implantation using topical dexamethasone intraoperatively in group 2 and cochlear implantation using topical dexamethasone associated with hyaluronic acid intraoperatively in group 3. Preimplant and postimplant low frequency and high frequency pure-tone average (PTA) from 125, 250, 500 Hz and 1000, 2000, 4000 Hz were calculated and compared from unaided audiograms. **RESULTS:** The mean changes in the low frequency PTA of preoperative and postoperative thresholds were 28.03 dB \pm 6.77 dB in group 1, 30 dB \pm 14.53 dB in group 2 and 7.23 dB \pm 6.12 dB in group 3. There was statistical difference comparing group 3 with group 1 and 2 ($p = 0.002$). The mean changes in the high frequency PTA of preoperative and postoperative thresholds were 11.12 dB \pm 9.71 dB in group 1, 22.77 dB \pm 12.79 dB e 3.89 dB \pm 3.1 dB. There was statistical difference between group 2 and 3 ($p = 0.01$). **CONCLUSIONS:** The use of topical dexamethasone associated with hyaluronic acid intraoperatively in cochlear implant surgery demonstrated a statistically significant difference in the preservation of low frequency thresholds when compared with the use of isolated topical dexamethasone and a control group. The use of isolated topical dexamethasone was not superior in hearing preservation when compared to a control group.

Descriptors: Cochlear implants; Auditory thresholds; Sensorineural hearing loss; Dexamethasone; Hyaluronic acid.

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente a indicação de implante coclear limitava-se a pacientes com surdez neurossensorial bilateral profunda (média dos limiares tonais maior ou igual a 90 dB HL) sem benefício com aparelho de amplificação sonora individual (AASI). A partir da comprovação de melhor ganho apresentado por pacientes com audição residual em uso de implante coclear em relação ao uso exclusivo do AASI¹⁻⁴, houve extensão dos critérios de seleção para aqueles com perda auditiva neurossensorial severa⁵ (média dos limiares tonais de 71 a 90 dB HL), permitindo a implantação de pacientes com resíduo auditivo significativo.

Os bons resultados da estimulação eletroacústica de pacientes com restos auditivos em frequências graves têm incentivado a busca constante da preservação auditiva por melhor conhecimento da anatomia da orelha interna e da repercussão dos mecanismos inflamatórios desencadeados pelo trauma de inserção dos eletrodos, assim como pelo uso dos conceitos da *soft surgery* e de fármacos no intraoperatório da cirurgia do implante coclear^{6,7}.

No início, a preservação dos restos auditivos não era uma preocupação na cirurgia do implante coclear, mesmo porque os modelos de eletrodos disponíveis naquele período resultavam em dano coclear extenso, causando perda irreversível dos restos auditivos⁸.

Juntamente com o advento de eletrodos e técnicas cirúrgicas menos traumáticas, introduziram-se corticosteroides na cirurgia de implante coclear em diversas vias de apresentação, já que seu efeito anti-inflamatório pode ser útil na redução do trauma de inserção assim como da reação de corpo estranho do feixe de

eletrodos implantado^{9,10}. Em relação à biossegurança, vários autores descreveram ausência de aumento de risco de infecção coclear e meníngea¹⁰ e de ototoxicidade^{11,12} em estudos experimentais utilizando a dexametasona tópica.

O ácido hialurônico tem sido muito utilizado no contexto das cirurgias menos traumáticas para facilitar a inserção através da lubrificação do feixe de eletrodos e selar a orelha interna, mantendo-a aberta pelo menor tempo possível¹³⁻¹⁷. De acordo com a literatura, o ácido hialurônico não afeta negativamente os limiares eletrofisiológicos¹⁴ e não reduz a concentração de gânglio espiral de animais experimentais submetidos à cirurgia de implante coclear¹⁸. Ademais, vários estudos não encontraram evidência de ototoxicidade por ácido hialurônico^{14,16,19,20}.

A porcentagem de preservação auditiva nos vários trabalhos realizados nos últimos 15 anos varia de 33,3% a 100%²¹⁻²³. Porém, tal comparação é extremamente complexa, já que os diferentes conceitos adotados de preservação auditiva, os diversos tipos de técnicas cirúrgicas e eletrodos utilizados, a ausência de grupo-controle e o uso ou não de substâncias, como ácido hialurônico e corticosteroides, dificultam avaliação comparativa adequada dos estudos.

O real efeito das substâncias referidas pode ser subestimado ou superestimado, já que seu uso foi pouco estudado em seres humanos na presença de grupo-controle adequado. Além disso, a biossegurança dos corticoides e do ácido hialurônico já está bem estabelecida, o que não impediria seu uso rotineiro em cirurgias de implante coclear se o efeito na preservação da audição vier a ser positivo.

2 OBJETIVO

Avaliar o efeito do uso de dexametasona tópica isolada e associada ao ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes com audição residual submetidos ao implante coclear na preservação dos limiares tonais dos mesmos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PRESERVAÇÃO AUDITIVA

Inicialmente os candidatos a implante coclear eram apenas os pacientes com surdez neurossensorial profunda bilateral sem benefício com AASI. Com o avanço tecnológico nos últimos 20 anos, sobretudo na estimulação e no processamento de sinais, os resultados do implante coclear sobrepujaram as próteses auditivas em pacientes com surdez neurossensorial severa^{24,25}. Assim, muitos pacientes com resíduos auditivos foram incluídos nos critérios de indicação para implante coclear.

No início a preservação dos restos auditivos não era uma preocupação na cirurgia do implante coclear, mesmo porque os modelos de eletrodos disponíveis naquele período resultavam em dano coclear extenso, causando perda irreversível dos restos auditivos⁸. Maiores restos auditivos e menor período de surdez foram sugeridos como preditores de melhores resultados no reconhecimento de fala no pós-operatório de implante coclear^{26,27}.

Nas condições atuais, frequentemente a preservação auditiva é fundamental no sucesso cirúrgico, principalmente com o advento dos implantes híbridos. Assim, nos últimos anos surgiram novos conceitos cirúrgicos, embasados nos princípios da *soft surgery*, descrita primeiramente por Lehnhardt⁶ em 1993, com modificações subsequentes por vários outros autores^{7,28-30}. Igualmente, novos eletrodos têm sido utilizados em conformação menos traumática e com comprimento menor dos eletrodos nos casos de estimulação eletroacústica^{31,32}.

Esse novo paradigma possibilitou o surgimento dos implantes híbridos, nos quais os pacientes são submetidos a estímulos elétricos e acústicos combinados na mesma orelha^{32,33}, obtendo melhores índices de reconhecimento de fala em relação apenas a amplificação sonora^{7,33-35}.

Mas isso só é possível com preservação dos restos auditivos pré-operatórios nas frequências baixas. Portanto, os eletrodos utilizados, além de menos traumáticos, são também mais curtos, demonstrando maior incidência de preservação auditiva comparada com os eletrodos convencionais^{29,32,35-37}. O menor comprimento evita que o trauma de inserção afete diretamente as estruturas do ápice coclear.

Os comprimentos dos eletrodos híbridos geralmente variam de 8 a 16 mm. Dentre eles, o Implante Nucleus Freedom Híbrido L24 é o mais comprido, com 16 mm e 22 eletrodos, permitindo inserção de 250° a partir da espira basal da cóclea. Essas dimensões ainda permitem preservação da porção apical coclear, porém se houver insucesso nesse aspecto, pode ser utilizado apenas com estimulação elétrica³⁸. Alguns autores ainda sugerem que eletrodos curtos com inserções menos profundas não apresentam desvantagem em relação aos resultados auditivos, mesmo se não houver preservação dos resíduos, em comparação com os eletrodos convencionais com inserção completa^{28,39}.

Gstoettner *et al.*³⁹ referem que pacientes com preservação dos resíduos auditivos utilizando apenas implante coclear híbrido sem prótese auditiva tiveram desempenho auditivo melhor que pacientes implantados com inserção completa e sem resíduos auditivos, reafirmando a preservação auditiva como um indicador de bons resultados auditivos em médio e longo prazo.

Estudos histológicos demonstraram que gatos submetidos à estimulação elétrica a partir do eletrodo inserido na cóclea apresentaram maior sobrevivência de neurônios de gânglios espirais estatisticamente significante comparados com grupo-controle, sobretudo em regiões próximas à superfície do eletrodo ⁴⁰. Isso sugere, embora não comprovado em seres humanos, que o implante coclear em pacientes que mantiveram os resíduos auditivos pode ser importante para preservação dos neurônios de gânglios espirais no longo prazo.

D'Elia *et al.* ⁴¹ analisaram os limiares tonais em um grupo de 21 pacientes durante 12 meses após cirurgia de implante coclear, obtendo sucesso na preservação dos resíduos de 8 deles. A partir de comparações desses pacientes com aqueles que não tiveram seus limiares tonais preservados, os autores sugerem a tentativa de preservação auditiva em todos os casos de implante coclear. Apesar de não encontrarem diferenças estatisticamente significantes nos testes de discriminação de fala entre os dois grupos, os autores mostraram área dinâmica para estimulação elétrica mais ampla assim como maior nível de sensação de intensidade máxima nos pacientes que tiveram seus resíduos preservados. Esses resultados indicam manutenção da integridade coclear, possibilitando estimulação elétrica mais complexa do nervo auditivo.

Igualmente, alguns autores sugerem que a preservação dos resíduos auditivos é o marcador clínico mais útil da manutenção do potencial endococlear e da ausência de trauma intracoclear significativo ⁴².

A conservação dos restos auditivos, sobretudo no ápice da cóclea, corrobora com a possibilidade do uso de tecnologias futuras, principalmente em relação à terapia genética e às células tronco ^{38,43}. Isso se torna mais importante no contexto

atual, com a implantação de crianças cada vez menores, sobretudo nos casos bilaterais. Ademais, crianças e adultos jovens podem necessitar de reoperação por alguma falha do dispositivo. A redução do trauma coclear seguida de diminuição de fibrose favorece a reinserção do feixe de eletrodos e a aquisição de melhores resultados ⁴⁴.

Estudos também sugerem que a realização de cirurgias menos traumáticas não só beneficia a função auditiva, mas também a vestibular. Usami *et al.* ⁴⁵ demonstraram maior preservação das respostas ao VEMP e à prova calórica em comparação com a orelha contralateral do implante coclear.

A porcentagem de preservação auditiva nos vários trabalhos realizados nos últimos 15 anos varia entre 33,3% e 100% ²¹⁻²³. Contudo, tal comparação é extremamente complexa, já que os diferentes conceitos de preservação auditiva, a diferenciação entre preservação total e parcial, os diversos tipos de técnicas cirúrgicas e eletrodos utilizados, os variados períodos de seguimento pós-operatório, o uso ou não de substâncias, como ácido hialurônico, antibióticos e corticosteroides tópicos, afora ausência de grupo-controle, dificultam avaliação correta dos estudos.

Uma das classificações criada e mais utilizada foi proposta por James *et al.* ⁷ e adaptada por Garcia-Ibanez *et al.* ⁴⁶, que classificam a preservação pela diferença dos limiares audiométricos testados no pós-operatório em relação ao pré-operatório da seguinte maneira: ≤ 10 dB (perda auditiva clinicamente insignificante/preservação completa/padrão ouro), 11-20 dB (perda auditiva clinicamente significativa/preservação moderada), 21-40 dB (perda auditiva clinicamente significativa/preservação marginal) e > 40 dB ou limiares audiométricos não detectáveis (ausência de preservação).

Muitos estudos comparam os limiars pré-operatórios com os obtidos até 6 meses após o implante, já que as perdas auditivas decorrentes do trauma ocorrem até esse período. Gstoettner *et al.*³⁹ não encontraram variações dos limiars comparando 3 meses e 1 ano de seguimento. Fraysse *et al.*⁴⁷ referiram piora nos limiars em 4 casos, tendo 2 ocorrido entre 2 e 4 meses e os outros entre 4 e 6 meses. Já James *et al.*⁷ observaram estabilidade dos limiars acústicos entre 2 e 7 meses, relatando apenas 1 caso de piora entre 1 e 2 meses.

A literatura refere possibilidade de preservação auditiva nas mais variadas apresentações, incluindo eletrodos curtos e longos, retos e perimodiolares, com estimulação elétrica e eletroacústica, e com a filosofia da *soft surgery* ou não. Muitas vezes, a presença de limiar detectável em pelo menos 1 frequência é suficiente para ser classificada como audição preservada.

Em relação aos implantes perimodiolares longos, Fraysse *et al.*⁴⁷ e Garcia-Ibanez *et al.*⁴⁶, com a utilização de princípios da *soft surgery*, alcançaram índices de preservação respectivamente de 75% e de 71 a 86%. Porém, Fraysse *et al.*⁴⁷, no mesmo artigo, e Parkinson *et al.*⁴⁸, sem a utilização desses princípios cirúrgicos, apresentaram 33% e 48% de resíduos preservados respectivamente. Comprovando-se a influência positiva de tal filosofia cirúrgica na melhora do índice de preservação auditiva dos pacientes.

Nos pacientes nos quais foram utilizados eletrodos menos traumáticos, retos e com profundidade de inserção menor (até 16 mm), por outro lado, foram relatados índices de preservação de 91 a 100 %^{29,32,35-37}.

Kiefer *et al.*²⁸ estudaram 14 pacientes implantados com o Med-EL COMBI-40+, utilizando triancinolona e ácido hialurônico no intraoperatório com seguimento de pelo menos 3 meses. Desses pacientes, 9 tiveram variação do limiar de 0-10 dB, enquanto 3 apresentaram piora de 11-20 dB e 2 evoluíram para ausência de limiares audiométricos detectáveis. A mediana dos limiares tonais mostrou piora de 10, 15 e 17,5 dB no pós-operatório nas frequências de 125, 250 e 500 Hz.

James *et al.*⁷ analisaram 12 pacientes implantados com o Nucleus Contour Advance utilizando ácido hialurônico no intraoperatório, obtendo piora dos limiares de 23,27 e 33 dB nas frequências de 125, 250 e 500 Hz no 1º mês de pós-operatório.

Erixon *et al.*⁴³, em série de 21 casos operados consecutivamente, com inserção de eletrodos da Med-EL FLEX pela janela redonda e administração de triancinolona tópica no intraoperatório, seguiram os pacientes por até 13 meses. As médias dos limiares tonais aferidas no 1º, 7º ou 13º mês de pós-operatório nas frequências de 125, 250 e 500 Hz foram respectivamente de 14 dB, 13 dB e 16 dB sem diferença estatística entre as mesmas.

Di Nardo *et al.*⁴⁹ estudaram 40 pacientes submetidos à cirurgia de implante coclear com diversos tipos de eletrodos, dos quais 14 (35%) não demonstraram variação dos limiares pós-operatórios enquanto 18 (45%) apresentaram piora dos limiares e 8 (20%) evoluíram para perda total dos resíduos auditivos. A média do aumento dos limiares foi de 11,12 e 13 dB nas frequências de 125, 250 e 500 Hz respectivamente.

Derinsu *et al.*⁵⁰ adotaram o conceito de preservação total para diferenças de limiares pré e pós-operatórios menores que 15 dB, obtendo sucesso em 27 (87%)

pacientes dos 31 operados utilizando os implantes Med-EL Pulsar ou Nucleus Freedom associado ao ácido hialurônico no intraoperatório. A variação da média dos limiars do pós-operatório em relação ao pré-operatório foi de 18,97 dB em 250 Hz e 15,22 dB em 500 Hz.

Bruce *et al.*⁴² relataram 3 casos de pacientes com melhora do limiar acústico no pós-operatório em análise de 14 orelhas implantadas com Med-EL Flex. Isso pode ser decorrente da reversão de um componente condutivo pré-existente na escala timpânica, possivelmente resultante de rigidez da membrana basilar⁵¹.

O desempenho do implante coclear reflete diretamente o número de células do gânglio espiral sem degeneração após o trauma de inserção⁵². Estudos prévios demonstraram diminuição da contagem dessas células em ossos temporais implantados⁵³, sugerindo magnitude do trauma de inserção significativamente correlacionada aos limiars auditivos pós-operatórios⁵⁴. Portanto, apontam a preservação auditiva como bom indicador da gravidade do trauma de inserção⁵⁴.

O trauma da orelha interna na cirurgia do implante coclear limita-se principalmente ao momento da cocleostomia ou abertura da membrana da janela redonda e à inserção do feixe de eletrodos.

O brocamento da região do promontório na cocleostomia gera ruídos de intensidade de 114 a 128 dB SPL, podendo até causar perda auditiva induzida pelo ruído⁵⁵. Estudos apontam que o tempo de brocamento é menor quando o acesso ao espaço perilinfático ocorre via janela redonda comparando com a cocleostomia, sugerindo redução da perda auditiva induzida pelo ruídos nesse tipo de procedimento

Afora trauma acústico, a abertura da orelha interna, por qualquer via, ocasiona extravasamento de perilinfa, possibilitando a contaminação do espaço perilinfático por soro fisiológico utilizado na cirurgia e pó de osso. Isso pode favorecer processo inflamatório, fibrose tecidual e neoformação óssea no labirinto ⁵².

A fibrose tecidual ocorre principalmente na base da cóclea e ao redor do feixe de eletrodos ⁵⁶⁻⁵⁸, podendo alterar a vibração da membrana basilar e consequentemente prejudicar a estimulação acústica dos restos auditivos de frequências baixas ⁵⁹. Por outro lado, o tecido fibroso pela alteração da anatomia local pode interferir em eventual reimplantação necessária ⁶⁰.

Adunka *et al.* ⁶¹ em 2004 relataram que não há desvantagem em relação ao trauma intracoclear da via de acesso pela janela redonda em comparação com a cocleostomia; em outro artigo, publicado ⁶² em 2006 com outros coautores, referiram o acesso pela janela redonda como o de escolha em cirurgias para preservar a audição. Ademais, estudos sugerem que a cocleostomia também aumenta a neoformação óssea ⁶³, que pode se limitar à base da cóclea, mas também se estender por toda a região ocupada pelo feixe de eletrodos até o ápice ⁶⁴.

Estudos histológicos de ossos temporais humanos implantados exibiram vários níveis de lesão do ligamento espiral, membrana basilar e lamina espiral óssea, ocasionadas pelo trauma de inserção e pela cocleostomia ^{61,65-71}.

A perda auditiva pelo trauma de inserção inclui componente agudo, representado pelo efeito direto da passagem do feixe de eletrodos pelas estruturas cocleares, e componente tardio que pode piorar os limiares auditivos nos dias

subsequentes ao trauma, resultado da ativação da cascata inflamatória e de mecanismos apoptóticos⁷².

A visualização adequada e o posicionamento do feixe de eletrodos na escala timpânica diminuem a possibilidade de lesão da membrana basilar e da lamina espiral óssea e evita a inserção pela escala média ou vestibular⁶⁶, minimizando a toxicidade da perilinfa sobre as células ciliadas⁵².

A partir do melhor entendimento da anatomia e fisiologia da orelha interna, assim como das consequências do trauma da cirurgia do implante coclear, principiou a mentalidade da cirurgia menos traumática, mais conhecida como *soft surgery*, introduzida por Lehnhardt⁶ em 1993, na qual a preservação auditiva é essencial.

Inicialmente o protocolo original baseava-se em experiência cirúrgica individual, bom senso e conhecimentos anatomofisiológicos. Com o passar dos anos, a experiência de outras equipes cirúrgicas, os experimentos em animais e os estudos prospectivos proporcionaram conhecimento suficiente para o manejo das repercussões cocleares ao trauma cirúrgico e para o melhor entendimento do efeito da técnica cirúrgica nos resultados auditivos dos pacientes⁷³.

Alguns princípios regem essa cirurgia, muitos dos quais também úteis em outras cirurgias otológicas. Esses princípios são:

- Evitar brocamento excessivo muito próximo à cadeia ossicular e cóclea para diminuir o trauma acústico⁷³;
- Independentemente da via de acesso (cocleostomia ou janela redonda), a mesma deve permitir adequada visualização e posicionamento do feixe de eletrodos na escala timpânica com

mínimo de pressão possível, evitando lesão de estruturas endococleares ⁶⁶;

- Abrir o endósteo coclear apenas quando todos os passos cirúrgicos precedentes já estiverem prontos, mantendo a orelha interna exposta pelo menor tempo possível ¹³;
- Prevenir entrada de sangue e sobretudo de pó de osso na escala timpânica, já que o mesmo age como corpo estranho, predispondo neoformação óssea e tecido fibroso ^{73,74};
- Evitar aspiração intracoclear, devido ao efeito da pressão negativa na lesão da membrana basilar, lâmina espiral óssea e escala média, assim como perda de endolinfa ¹³;
- Utilizar eletrodos retos e flexíveis, ao contrário dos perimodiolares que aumentam a incidência de lesão da membrana basilar ⁶⁵;
- Utilizar ácido hialurônico sobre a abertura do endósteo coclear e embeber o feixe de eletrodos, para aumentar a imagem, facilitar a inserção e selar a orelha interna ¹⁴⁻¹⁷;
- Utilizar corticosteroides tópicos ou sistêmicos para minimizar o processo inflamatório mediado pelo trauma cirúrgico ^{10,75-77}.

Outras alternativas citadas na literatura se referem à utilização de solução anti-séptica e antibiótico tópico antes da abertura da orelha interna para prevenir possível infecção proveniente da orelha média ²⁸ e ao uso de irrigação com solução a 34° C, já que a hipotermia reduziu a perda auditiva causada pelo trauma da implantação em ratos ⁷⁸.

3.2 CORTICOSTEROIDES NA CIRURGIA DO IMPLANTE COCLEAR

A corticoterapia tem sido amplamente utilizada nas afecções de orelha interna, já que se mostrou efetiva na redução do dano coclear e da perda auditiva induzida pelo ruído ^{79,80}, na melhora da recuperação da audição após trauma acústico ^{81,82}, em casos de zumbido e doença de meniere de difícil controle ⁸³⁻⁸⁵ e sobretudo no tratamento da surdez súbita sensorineural idiopática ⁸⁶⁻⁸⁸.

O potente efeito anti-inflamatório dessa substância já é bem descrito e age na transcrição de genes responsáveis pelo metabolismo dos carboidratos ⁸⁹, na inibição de efeitos apoptóticos ⁹⁰, na regulação do balanço iônico na estria vascular ⁹¹, no bloqueio da transcrição de moléculas pró-inflamatórias, no recrutamento de fatores anti-inflamatórios, na inibição da migração e adesão leucocitária ^{92,93} e da função fagocitária ⁹⁴, na redução do edema e cicatrização pós traumática, assim como da neovascularização ⁹⁵.

Vários receptores de corticosteroides já foram identificados nos tecidos cocleares e esse é o motivo de seu sucesso no tratamento de doenças da orelha interna ^{87,88,96-98}.

A proteção coclear pela corticoterapia provavelmente decorre da redução da resposta inflamatória mediada pelo trauma da inserção dos eletrodos do implante coclear ⁹ e, conforme sugerido por estudos experimentais, devido à diminuição do estresse oxidativo e apoptose das células ciliadas ⁷⁶, do distúrbio da homeostase dos líquidos endococleares ^{99,100}, da fibrose, osteoneogênese e reação de corpo estranho local ^{10,75,101}.

Estudos experimentais sugerem que um dos principais determinantes para proteção coclear seria a concentração perilinfática da droga utilizada ⁷⁷. O uso sistêmico dos corticoides para orelha interna depende da permeabilidade da barreira hemato-perilinfática ¹⁰², requerendo assim, altas doses para obter níveis terapêuticos ¹⁰³. Ademais, os efeitos colaterais dessa via de administração são bem conhecidos na literatura, como hipertensão, úlcera péptica, osteoporose dentre outros ⁸⁷.

Por outro lado, a aplicação tópica permite maiores concentrações perilinfática e endolinfática com a utilização de doses significativamente menores ^{11,102}. Chandrasekhar *et al.* ¹⁰⁴ atribuíram esse fato à semipermeabilidade natural da membrana da janela redonda, ao baixo peso molecular e à alta lipossolubilidade apresentada por alguns corticoides, sobretudo a dexametasona.

Ademais, acredita-se que a penetração de substâncias por aplicação tópica na orelha média não ocorra apenas por difusão passiva pela janela redonda, mas também via circulação sanguínea local e transóssea ^{105,106}.

Diversas outras formas de uso tópico dos corticosteroides já foram utilizadas, a partir de microbombas de infusão ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ e microcateteres ^{110,111}, injeção no interior da janela redonda ¹¹², embebição de esponjas poliméricas hemostáticas colocadas sobre a janela redonda ^{10,113,114} e implantes cocleares com eletrodos modificados que liberam medicações diretamente na cóclea ¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Os métodos de injeção de corticoides no interior da janela redonda, incluindo o uso de microcateteres ou microbombas de infusão, podem causar trauma indesejável pelo aumento da pressão hidráulica gerada na aplicação, já que modelos que controlam rigorosamente a pressão nos líquidos endococleares são tecnicamente

viáveis principalmente em nível experimental e pouco reprodutíveis na prática clínica ⁷⁷. Podem também aumentar o risco de infecção coclear e de formação de tecido de granulação na orelha média e janela redonda ^{110,118}.

A embebição de esponjas poliméricas hemostáticas permite liberação mais prolongada da medicação em estudo ⁷⁷, porém algumas, disponíveis rotineiramente no País, podem predispor a formação de granuloma de reparação em cirurgias de orelha média ¹¹⁹.

Igualmente, os implantes cocleares com eletrodos modificados ainda necessitam de estudos adicionais em seres humanos, já que também podem aumentar o risco de infecção e de piora do funcionamento do aparelho ¹²⁰.

Entretanto, a distribuição dos corticoides por todas regiões cocleares a partir do uso tópico na orelha média, ainda não está bem estabelecida, já que grande parte dos estudos é experimental ^{11,105,121}. Assim, as maiores dimensões cocleares dos seres humanos em relação aos animais utilizados nas pesquisas podem interferir em todo esse complexo mecanismo ainda pouco esclarecido ⁷⁷. Portanto, a literatura apontou que o maior tempo de exposição aos tecidos cocleares pode acarretar melhores resultados com a medicação estudada ⁷⁷.

O tempo ideal para o efeito máximo dos corticoides em toda topografia coclear, definido por estudos experimentais em cobaias, varia de 1 a 2 horas, o que de certa forma seria inviável, já que esse é o período utilizado para todo o procedimento cirúrgico ⁷⁷.

Contudo, Rajan *et al.* ¹²² demonstraram maior preservação auditiva com metilprednisolona de depósito intratimpânico logo após a intubação dos pacientes

comparando com grupo-controle histórico. O grupo da intervenção foi formado prospectivamente por 13 pacientes submetidos à colocação de eletrodos da Med-EL Flex, enquanto o grupo-controle foi constituído por 12 pacientes com o mesmo eletrodo, porém analisados retrospectivamente.

Também, James *et al.*¹⁰ relataram ausência de reação de corpo estranho em análise histológica de estudos experimentais com dose única de dexametasona na orelha média 30 minutos antes da inserção do feixe de eletrodos. Ademais, De Ceulaer *et al.*¹²³ demonstraram diminuição significativa das impedâncias nos eletrodos com dose única de corticoide no intraoperatório de cirurgia de implante coclear.

Analisando os diversos tipos de corticoides disponíveis, hidrocortisona, metilprednisolona e dexametasona produziram os melhores efeitos nas doenças de orelha interna¹⁰². Ademais, a permeabilidade dos mesmos através da janela redonda também já foi demonstrada por diversos autores em estudos experimentais^{102,124}.

Muitos estudos adotaram a dexametasona, já que seus efeitos anti-inflamatórios estão bem estabelecidos na literatura, e receptores específicos foram identificados no tecido coclear^{10,75,77,87,88,125}.

3.3 ÁCIDO HIALURÔNICO NA CIRURGIA DO IMPLANTE COCLEAR

O ácido hialurônico é um polissacarídeo viscoelástico de alto peso molecular distribuído pelo tecido conectivo da matriz extracelular, humor vítreo ocular e líquido sinovial das articulações corporais^{6,18,126}. Age por efeito osmótico na

retenção de água, formando uma camada de gel viscoso e distendendo o tecido conectivo¹²⁷.

É utilizado em larga escala desde a década de 70 em cirurgias de catarata para manter o volume da cápsula anterior e proteger o endotélio da córnea, já que é substância biocompatível, viscoelástica e citoprotetora^{6,14}.

Laszig *et al.*¹⁵ referem uso rotineiro em mais de 500 cirurgias de implante coclear, por proporcionar inserção menos traumática dos eletrodos na escala timpânica, prevenindo a contaminação da perilinfa por sangue, pó de osso e solução salina utilizada no ato cirúrgico. Facilita também a inserção do feixe de eletrodos, protegendo a camada fibrosa que envolve a escala timpânica e o ligamento espiral.¹⁶ Igualmente, alguns autores relataram que o uso do ácido hialurônico permitiu inserção mais profunda dos eletrodos, assim como menor força de inserção em estudos experimentais comparados com grupo-controle^{14,17}.

O uso do ácido hialurônico descrito na literatura inclui a embebição do feixe de eletrodos e uma gotícula sobre a cocleostomia, por onde o feixe de eletrodos é inserido. Notou-se, ainda, que tal gotícula aumentou a imagem, agindo como lente e facilitando a inserção dos eletrodos na escala timpânica¹⁵.

Todavia, alguns autores mostraram que o ácido hialurônico não apenas reduzia o trauma de inserção, mas também exercia efeito anti-inflamatório, já que reduziu neoformação óssea, fibrose e adesão fibroblástica em estudos experimentais^{127,128}.

Ademais, estudos em seres humanos para preservação auditiva referiram uso de ácido hialurônico com sucesso na manutenção dos limiares^{28,46,129}. Contudo, esses

estudos relatam protocolo de preservação auditiva com ênfase nos princípios da *soft surgery*, dificultando a avaliação do efeito individual da substância referida.

Chandrasekhar *et al.*¹⁰⁴ referiram que a aplicação intratimpânica simultânea de dexametasona e ácido hialurônico resultaram em níveis perilinfáticos 20% maiores do esteroide comparado com seu uso isolado, porém sem significância estatística nesse trabalho. Contudo, o mesmo autor não encontrou diminuição da quantidade de ácido hialurônico 1 hora após o uso, nem outros autores, que reportaram tempo médio de eliminação dessa substância da orelha média de 1 a 5 dias¹³⁰. Esses dados sugerem o aumento da duração da exposição da membrana da janela redonda à dexametasona e conseqüentemente maiores níveis perilinfáticos adquiridos. Esses resultados corroboraram com os observados por Selivanova *et al.*¹²⁶, na melhora da audição com dexametasona e ácido hialurônico intratimpânico de pacientes com doença de Meniere refratária a terapia convencional.

Além disso, Peeters *et al.*¹³¹ demonstraram redução de 50 % da impedância dos eletrodos de implante coclear após uso de ácido hialurônico associado com corticoterapia no feixe de eletrodos.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico aleatorizado.

4.2 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram avaliados pacientes do Ambulatório de Implante Coclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) de setembro de 2011 a dezembro de 2012.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com surdez neurosensorial severa-profunda bilateral com indicação de implante coclear segundo os critérios adotados pelo Grupo de Implante Coclear do HC-FMUSP¹³². O principal critério de seleção audiológico adotado para adultos com surdez pós-lingual foi presença de 40 % ou menos de reconhecimento de sentenças com uso de aparelho auditivo, sem leitura orofacial, em apresentação aberta.
- Presença de limiar na orelha a ser operada melhor ou igual a 80 dB na frequência de 125 Hz, 90 dB na frequência de 250 Hz, 100 dB nas

frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz em pelo menos 3 dessas frequências consecutivas ou não.

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes menores de 18 anos
- Pacientes com suspeita de malformação ou ossificação coclear nos exames de imagem pré-operatórios
- Pacientes que não forem submetidos à colocação do feixe de eletrodos através da janela redonda
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
- Otite média crônica
- Doenças neurológicas

4.4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os pacientes foram incluídos no estudo após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) e explicação do procedimento e seus objetivos pelo pesquisador. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP, sob o número 0297/11 (Apêndice). O registro do protocolo clínico foi feito no site www.clinicaltrials.gov com o número NCT01588925.

4.5 ALEATORIZAÇÃO

Foi realizado um estudo aleatorizado com alocação cega. Os pacientes foram enumerados por ordem de indicação da cirurgia do implante coclear. A aleatorização foi gerada por *software* (www.randomization.com) em 3 grupos (Figura 1):

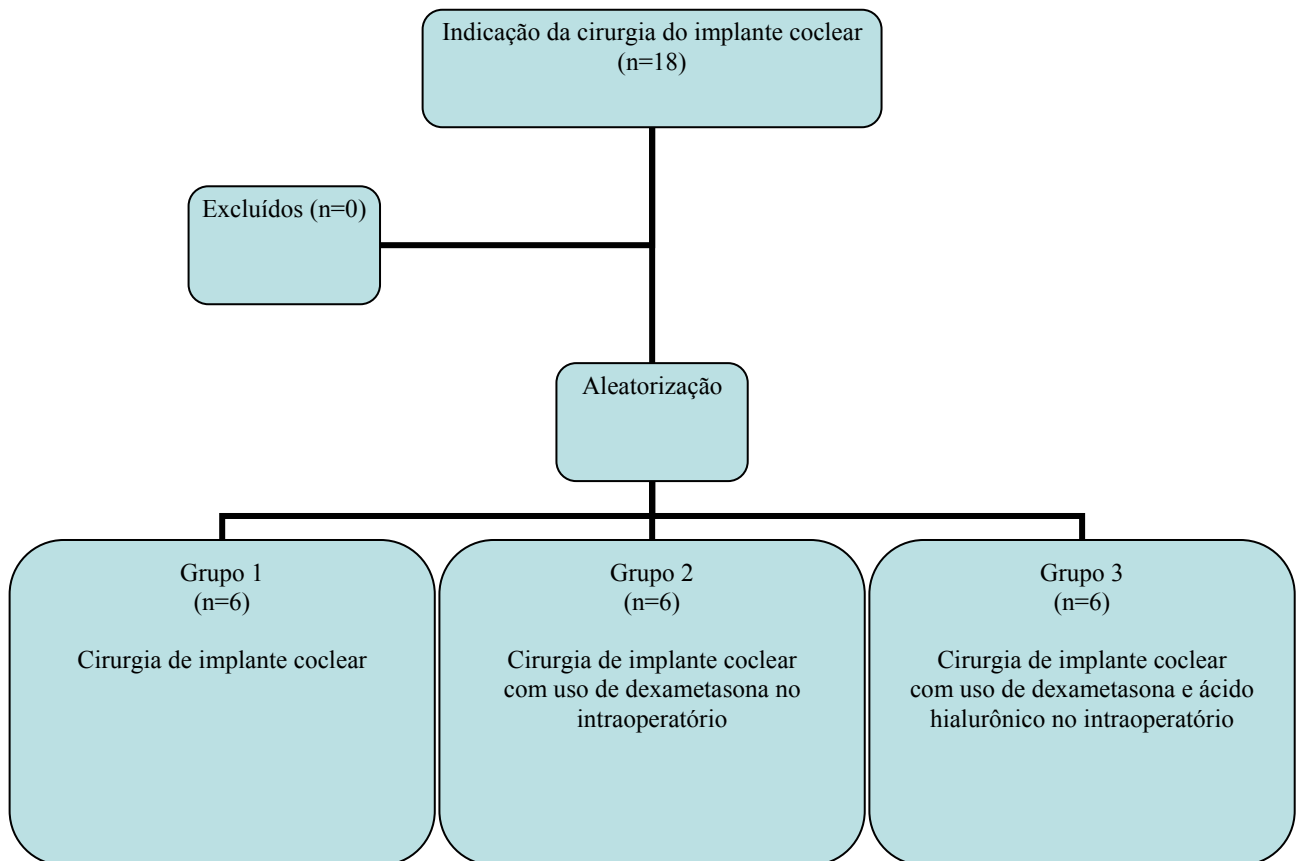


Figura 1 - Fluxograma dos pacientes do estudo

Os pacientes foram submetidos no pré-operatório à completa avaliação audiológica, incluindo anamnese criteriosa para melhor esclarecimento da etiologia da surdez, otoscopia, audiometria tonal e vocal com e sem AASI, teste de percepção de fala em campo aberto sem leitura labial, timpanometria, pesquisa do reflexo estapediano, potencial evocado de tronco encefálico, emissões otoacústicas e avaliação radiológica com tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de ossos temporais.

Os pacientes só foram alocados entre os grupos após a indicação da cirurgia do implante coclear. O pesquisador realizou alocação cega seguindo a ordem temporal da indicação cirúrgica após avaliação médica e fonoaudiológica.

O cirurgião só soube o grupo do paciente pouco antes da abertura da janela redonda. Por outro lado, as fonoaudiólogas responsáveis pela avaliação dos limiares auditivos não tiveram acesso à distribuição dos grupos.

4.6 COLETA DE DADOS

Os dados coletados foram registrados em ficha de protocolo (Anexo 2) com as seguintes informações: nome do paciente, número do prontuário, idade, etiologia da surdez, grupo ao qual o paciente foi alocado, orelha operada, data da cirurgia e limiares tonais da audiometria sem AASI do pré-operatório e de 6 meses de pós-operatório, divididos por frequência.

4.7 PROCEDIMENTOS E TÉCNICA CIRÚRGICA

Os pacientes foram implantados com o Implante Nucleus Freedom Híbrido L24 da Cochlear Corporation® (Figura 2) com 22 eletrodos ativos distribuídos sobre feixe de 16 mm de comprimento (Figura 3). A técnica cirúrgica adotada em todos os grupos foi a técnica clássica¹³³ incluindo mastoidectomia seguida de timpanotomia posterior ampla com visualização adequada do promontório e janela redonda. A janela e sua respectiva membrana permaneceram intactas até o brocamento do rebordo ósseo do nicho da janela redonda (*tectulum*) com broca diamantada de 1,2 mm para melhor exposição e a devida lavagem da cavidade mastoidea e orelha média com soro fisiológico para remoção do pó de osso e sangue.

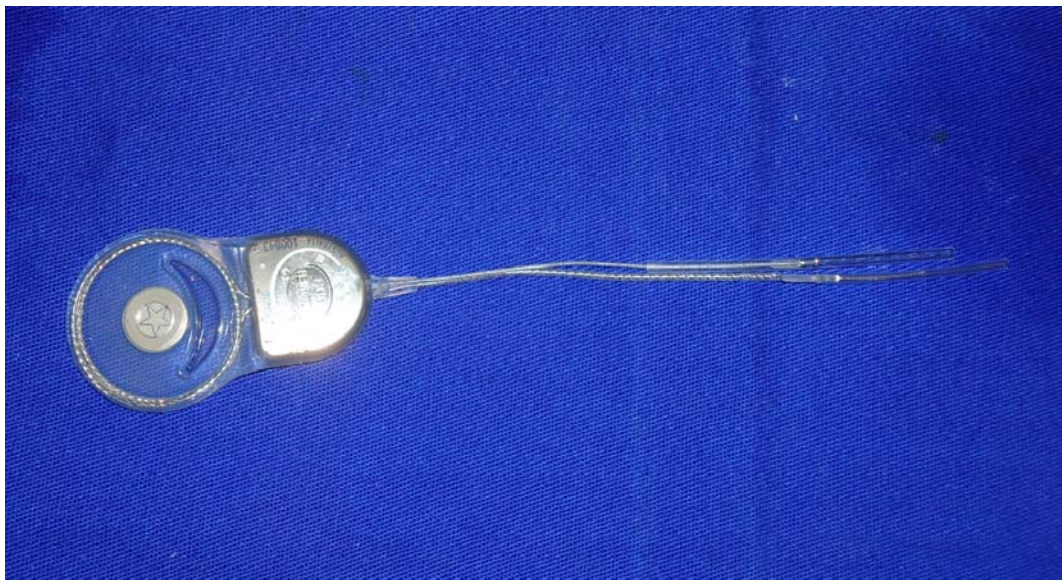


Figura 2 - Implante Nucleus Freedom L24 composto por 1 receptor/estimulador, 2 eletrodos extracocleares (1 placa de platina conectada ao receptor/estimulador e 1 eletrodo bola com diâmetro de 1,5 mm) e 1 sistema de eletrodos intracocleares



Figura 3 - Feixe de eletrodos intracocleares contendo 22 eletrodos ativos de platina de meia banda distribuídos em 16 mm de extensão

A abertura da janela redonda foi realizada com estilete delicado na região anterior da membrana, evitando-se a aspiração do local após esse procedimento. O feixe de eletrodos foi inserido através da rampa timpânica após confecção do nicho para posicionar o componente interno do implante. Foi utilizada fásia de músculo temporal em formato de disco de 3 mm de diâmetro com orifício central (Figura 4) por onde foi posicionado o feixe de eletrodos, contribuindo para o selamento da janela redonda.



Figura 4 - Fásia de músculo temporal envolvendo o feixe de eletrodos do implante coclear

Os procedimentos nos grupos diferiram pela utilização de substâncias a serem assim estudadas:

- Grupo 1 (Grupo-Controle) → Sem substâncias no intraoperatório.
- Grupo 2 (Dexametasona) → Preenchimento da orelha média com dexametasona (4mg/ml), durante 15 minutos. Nesse período foi realizado o nicho na região mastoidea para posicionamento do componente interno do implante. Depois, aspirou-se a substância e abriu-se a janela redonda para inserção do feixe de eletrodos. Antes do fechamento do plano muscular, a caixa timpânica foi preenchida novamente com dexametasona.

- Grupo 3 (Dexametasona + Ácido Hialurônico) → Preenchimento da orelha média com dexametasona (4mg/ml), durante 15 minutos. Nesse período foi realizado o nicho na região mastoidea para posicionamento do componente interno do implante. Após esse período procedeu-se à aspiração da substância e abertura da janela redonda. O ácido hialurônico (Provisc®-Figura 5) foi utilizado em 3 momentos: uma gotícula sobre a abertura da janela redonda (Figura 6), embebição do feixe de eletrodos (Figura 7) e na região da abertura da janela após a inserção e antes do posicionamento da fásia do músculo temporal. Antes do fechamento do plano muscular, a caixa timpânica foi preenchida novamente com dexametasona.



Figura 5 - Ácido hialurônico (Provisc®) em seringa de vidro descartável contendo 0,85 mL da substância acoplada a cânula romba calibre 27 com angulação de 45°



Figura 6 - Aplicação de 1 gotícula de ácido hialurônico sobre a abertura da membrana da janela redonda

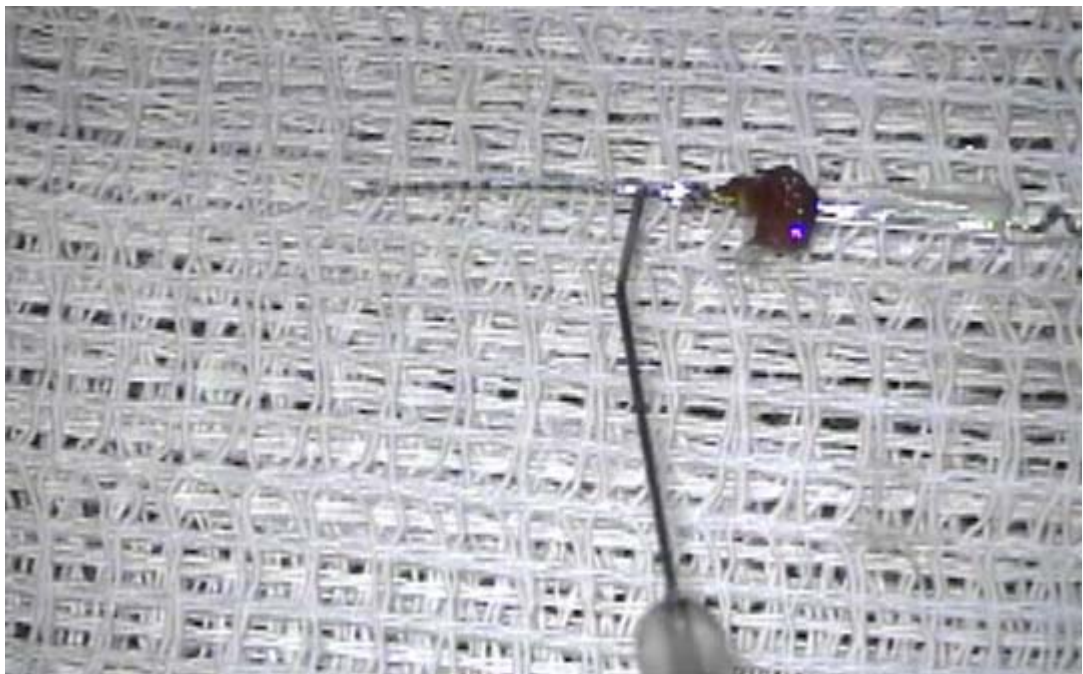


Figura 7 - Embebição do feixe de eletrodos com ácido hialurônico

As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião e pela mesma equipe anestésica. Na indução anestésica foram administradas cefazolina 1g e hidrocortisona (4 mg/kg), estabelecidas para as cirurgias otológicas desse hospital.

Os pacientes foram avaliados com audiometria tonal sem AASI no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório, pela mesma equipe de fonoaudiólogas no Ambulatório de Implante Coclear do HC-FMUSP, utilizando o audiômetro Interacoustics AC33, incluindo as frequências de 125, 250, 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. A partir desses dados foram calculadas as médias dos limiares das frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) e das frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) para cada período avaliado.

Para o cálculo das médias dos limiares foram considerados valores 10 dB acima dos limites do equipamento para as respostas ausentes. Assim, as respostas ausentes foram consideradas como 100 dB na frequência de 125 Hz, 120 dB na frequência de 250 Hz e 130 dB nas frequências de 500 a 4000 Hz, já que o limite do audiômetro utilizado é de 90 dB em 125 Hz, 110 dB em 250 Hz e 120 dB em 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

4.8 TAMANHO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Devido à ausência de trabalhos publicados comparando o efeito dos fármacos citados na preservação auditiva, foi adotada uma amostra de 18 pacientes selecionados de julho de 2011 a setembro de 2012 e divididos aleatoriamente em 3 grupos.

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) da média. A diferenças entre as médias dos limiares tonais em frequências baixas e altas obtidas no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório foram analisadas através de ANOVA 1 via seguida por pós-teste de Tukey. Foi considerado significativo valor de probabilidade abaixo de 5% ($p < 0,05$). Nas análises estatísticas foi usado o programa GraphPad Prism (versão 5).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A população do estudo envolveu 18 pacientes com indicação de implante coclear divididos em 3 grupos. A média de idade no grupo 1 foi de 47 anos com desvio padrão (DP) de 17,75 anos; no grupo 2 foi de 40,83 anos com DP de 22,07 anos e no grupo 3 foi de 44,17 anos com DP de 18,72 anos.

Verificou-se que 44,4 % (8/18) dos pacientes pertenciam ao sexo masculino, sendo 4 alocados no grupo 1, enquanto nos grupos 2 e 3 haviam respectivamente 3 e 1 pacientes desse sexo.

A perda auditiva foi classificada, segundo o período de aquisição da linguagem, em pré-lingual e pós-lingual (Gráfico 1). As causas das perdas auditivas foram expostas no Gráfico 2.

Gráfico 1 - Distribuição da perda auditiva pelo período de aquisição da linguagem entre os grupos

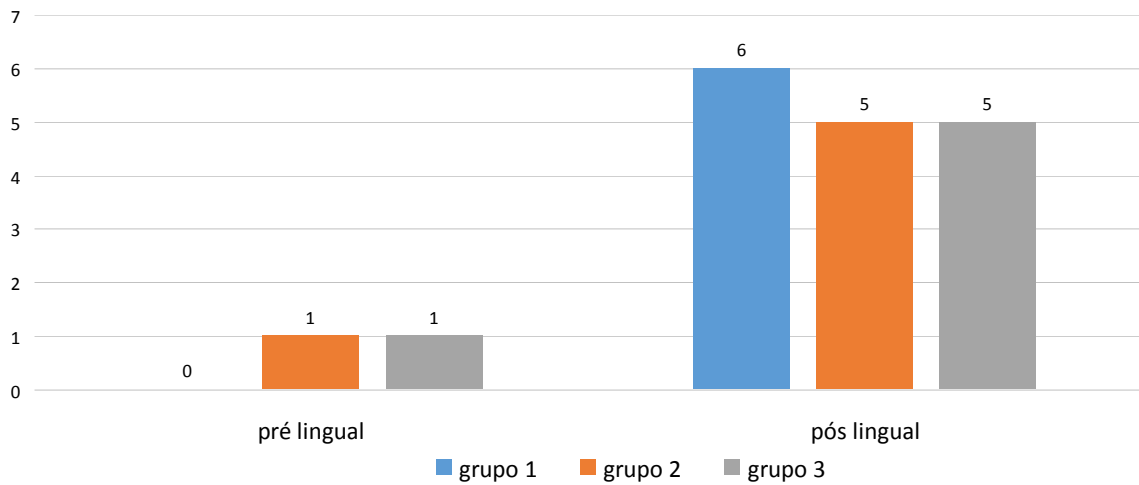
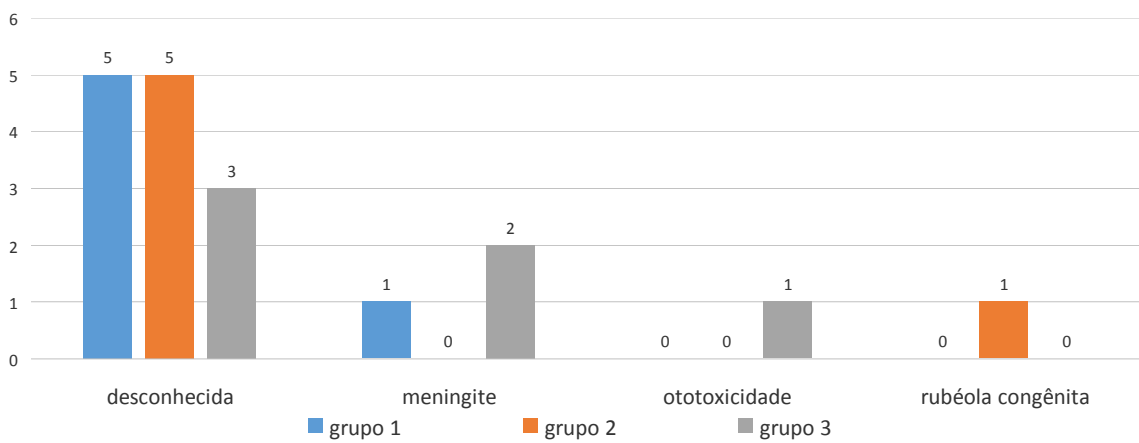


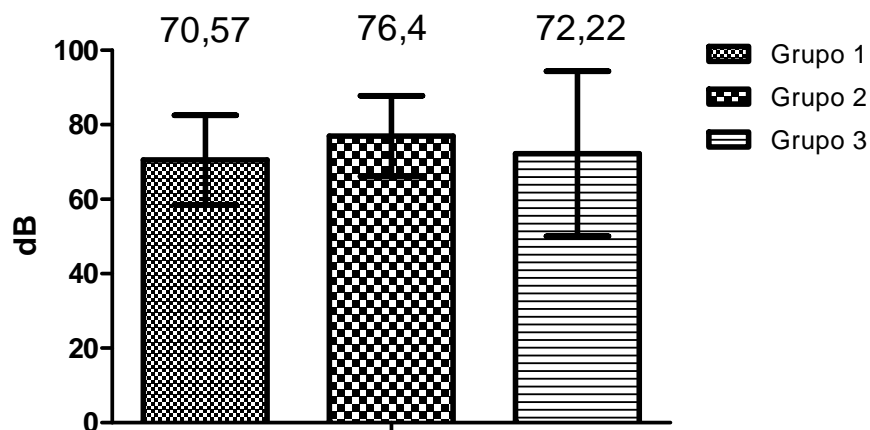
Gráfico 2 - Distribuição da perda auditiva segundo as causas entre os grupos



5.2 LIMIARES TONAIIS AUDIOMÉTRICOS

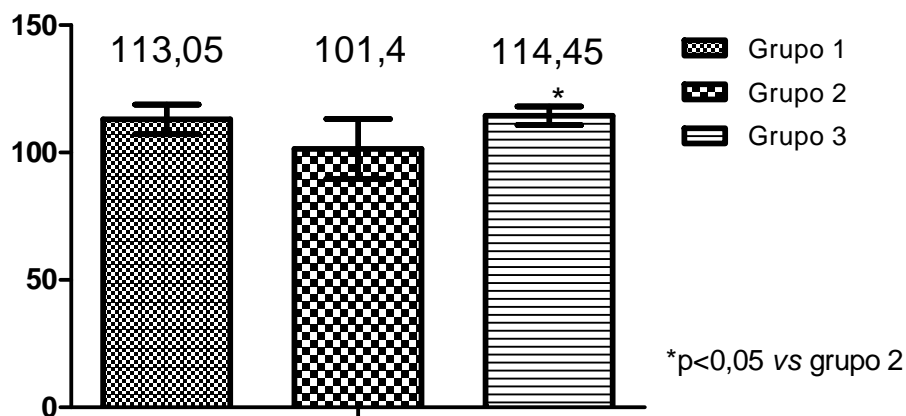
Quanto aos limiares tonais pré-operatórios nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz), a distribuição foi semelhante em todos os grupos ($p = 0,8$). As médias dos limiares medidos no pré-operatório nessas frequências foram as seguintes: no grupo 1 foi de 70,57 dB (DP \pm 12 dB), no grupo 2 foi de 76,4 dB (DP \pm 9,86 dB) e no grupo 3 foi de 72,22 dB (DP \pm 22,15 dB) (Gráfico 3, Tabela 1).

Gráfico 3 - Distribuição das médias dos limiares tonais obtidos no pré-operatório nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) entre os grupos estudados



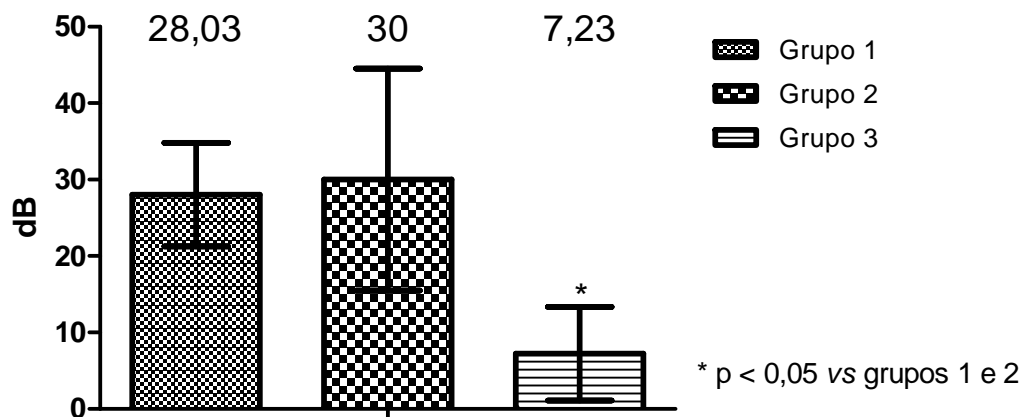
Em referência aos limiares tonais pré-operatórios nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz), não houve distribuição semelhante entre os grupos, já que se verificou diferença entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,02$). As médias dos limiares tonais nessas frequências obtidas antes do procedimento cirúrgico foram de 113,05 dB (DP $\pm 5,81$ dB) no grupo 1, no grupo 2 foi de 101,4 dB (DP $\pm 11,75$ dB) e no grupo 3 foi de 114,45 dB (DP $\pm 3,6$ dB) (Gráfico 4, Tabela 2).

Gráfico 4 - Distribuição das médias dos limiares tonais obtidos no pré-operatório nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) entre os grupos estudados. Verificou-se diferença entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,02$)



Em relação à diferença entre as médias dos limiares tonais nas frequências baixas obtidas no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório, obteve-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo 3 quando comparado aos grupos 1 e 2 ($p = 0,002$). A diferença dessas médias foi de 28,03 dB (DP \pm 6,77 dB) no grupo 1, no grupo 2 foi de 30 dB (DP \pm 14,53 dB) e no grupo 3 foi de 7,23 dB (DP \pm 6,12 dB) (Gráfico 5, Tabela 1).

Gráfico 5 - Distribuição das diferenças das médias dos limiares tonais nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) obtidos no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório entre os grupos. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo 3 comparado aos grupos 1 e 2 ($p = 0,002$)



A diferença entre as médias dos limiares tonais nas frequências altas obtidas no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório foi de 11,12 dB (DP \pm 9,71 dB) no grupo 1, 22,77 dB (DP \pm 12,79 dB) no grupo 2 e 3,89 dB (DP \pm 3,1 dB) no grupo 3. Houve diferença estatística entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,01$) (Gráfico 6, Tabela 2).

Gráfico 6 - Distribuição das diferenças das médias dos limiares tonais nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) obtidos no pré-operatório e no 6º mês de pós-operatório entre os grupos. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,01$)

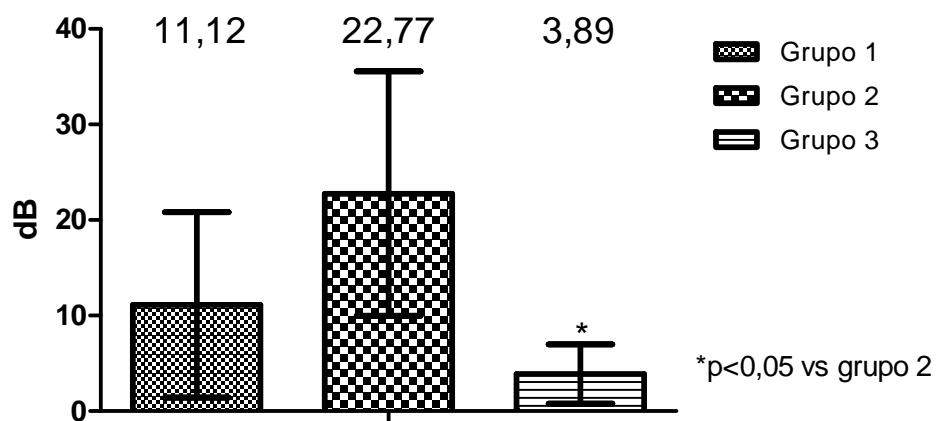


Tabela 1 - Limiares nas frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) obtidos no pré-operatório e no pós-operatório com seus respectivos desvios-padrão nos grupos estudados, assim como a diferença entre esses limiares

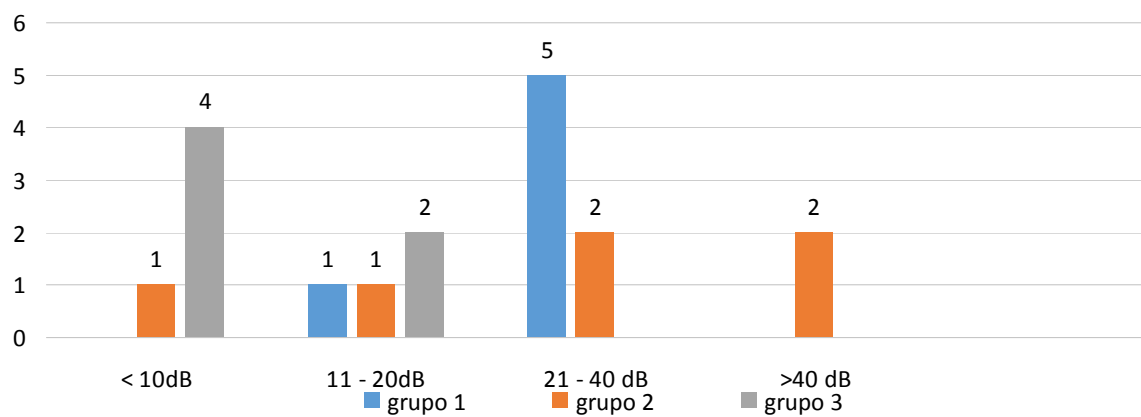
	Limiar pré-operatório		Limiar pós-operatório		Diferença	
	Média (dB)	DP (dB)	Média (dB)	DP (dB)	Média (dB)	DP (dB)
Grupo 1	70,57	12	98,6	9,92	28,03	6,77
Grupo 2	76,4	9,86	106,4	8,47	30	14,53
Grupo 3	72,22	22,15	79,45	19,55	7,23	6,12

Tabela 2 - Limiares nas frequências altas (1000, 2000 e 4000 Hz) obtidos no pré-operatório e no pós-operatório com seus respectivos desvios-padrão nos grupos estudados, assim como a diferença entre esses limiares

	Limiar pré-operatório		Limiar pós-operatório		Diferença	
	Média (dB)	DP (dB)	Média (dB)	DP (dB)	Média (dB)	DP (dB)
Grupo 1	113,05	5,81	124,17	5,94	11,12	9,71
Grupo 2	101,4	11,75	124,17	6,96	22,77	12,79
Grupo 3	114,45	3,6	118,33	6,15	3,89	3,1

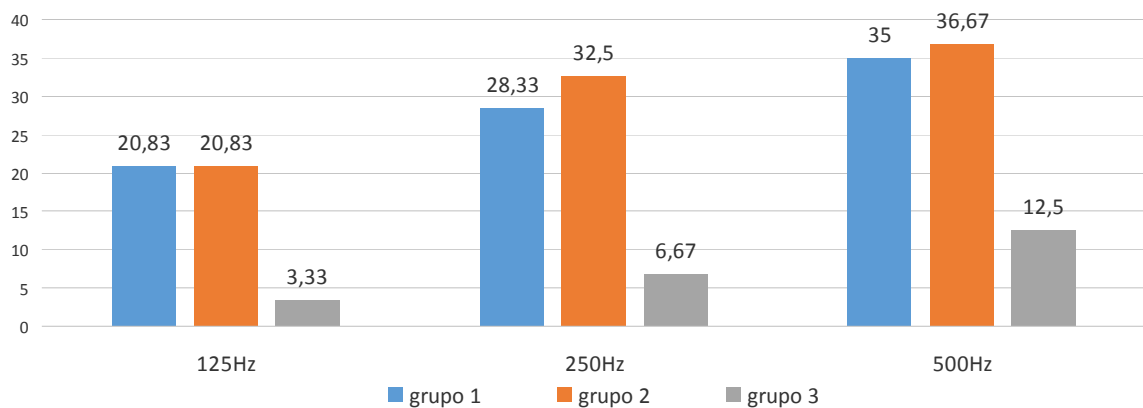
A audição foi preservada com diferença entre as médias dos limiares pré e pós-operatórios menor de 10 dB em 4 pacientes do grupo 3 e em 1 paciente do grupo 2. A preservação com diferença entre 11 e 20 dB ocorreu em 1 paciente do grupo 1; 1 paciente do grupo 2 e 2 pacientes do grupo 3 (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição da amostra segundo a diferença das médias dos limiares audiométricos entre o pré-operatório e o 6º mês de pós-operatório nos grupos estudados



As diferenças entre as médias dos limiares auditivos de cada uma das frequências baixas (125, 250 e 500 Hz) analisadas separadamente nos 3 grupos são apresentadas no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Distribuição das diferenças das médias dos limiares auditivos das frequências de 125, 250 e 500 Hz analisadas separadamente entre os grupos estudados



Foi possível a preservação dos limiares tonais nas frequências baixas em 88,8% (16/18) dos pacientes. Utilizando os critérios adotados por García-Ibanez *et al.*⁴⁶, não foi obtido sucesso na preservação auditiva de 2 pacientes, já que evoluíram com perda total dos resíduos auditivos no 6º mês de pós-operatório. Os 2 pacientes mencionados pertenciam ao grupo 2.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo verificamos que a associação do uso tópico de dexametasona e ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear (grupo 3) resultou em diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$) no sentido de superioridade em relação à preservação dos limiares auditivos nas frequências baixas quando comparada com o grupo controle (grupo 1) e com o grupo no qual a dexametasona tópica foi usada isoladamente (grupo 2).

Notou-se ainda que o uso isolado da dexametasona tópica no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear não mostrou diferença estatística em relação ao grupo-controle analisando as frequências baixas (grupo 1).

Este resultado sugere que o ácido hialurônico desempenha papel importante na preservação auditiva na cirurgia de implante coclear. A possibilidade de inserção menos traumática na rampa timpânica favorecida pelo uso desse polissacarídeo associada à prevenção da contaminação da perilinfa, assim como o selamento da orelha interna, já foram demonstrados na literatura ^{15,16}, e corroboram com os achados desse estudo.

O possível efeito anti-inflamatório dessa substância ainda permanece sem comprovação ^{127,128}, já que para ratificar o fato são necessários estudos histológicos para avaliar neoformação óssea, fibrose, adesão fibroblástica e outros parâmetros inflamatórios.

A biocompatibilidade e a ausência de ototoxicidade do ácido hialurônico também foram reafirmadas ^{6,14,16,19,20}, uma vez que houve menor diferença dos limiares pós-operatórios em relação aos pré-operatórios na audiometria tonal dos pacientes do grupo 3 em comparação com os demais grupos.

Nesse estudo, não há possibilidade de avaliar o efeito individual do ácido hialurônico por inexistir grupo com uso exclusivo dessa substância. Contudo, a associação do ácido hialurônico com a dexametasona mostrou-se benéfica na preservação dos resíduos auditivos após o implante coclear.

Algumas hipóteses para esse fato devem ser apresentadas. O uso simultâneo das 2 substâncias pode aumentar os níveis perilinfáticos do corticoide conforme sugerido por Chandrasekhar *et al.* ¹⁰⁴. Ademais, o ácido hialurônico pode proporcionar aumento do tempo de exposição da orelha interna à dexametasona segundo Bjurström *et al.* ¹³⁰.

Essas hipóteses sustentam os melhores resultados do uso da associação tópica das substâncias referidas em pacientes com Doença de Meniere não responsivos a corticoterapia endovenosa em estudo de Selivanova *et al.* ¹²⁶.

Podem também explicar os melhores resultados auditivos no grupo 3 em relação aos grupos 1 e 2, já que o tempo de exposição da orelha interna ao corticosteroide, assim como os níveis perilinfáticos do mesmo foram apontados como determinantes da proteção coclear desempenhada pela dexametasona ⁷⁷.

Diferentemente de alguns estudos apresentados na literatura ¹⁵, neste estudo utilizou-se ácido hialurônico também após a inserção do feixe de eletrodos não só para selar a orelha interna, mas também aumentar a duração da exposição da orelha

interna à dexametasona, utilizada para preenchimento da orelha média antes do fechamento do plano muscular.

Em nosso estudo, o uso isolado de dexametasona tópica no intraoperatório da cirurgia do implante coclear não obteve efeito positivo em relação à conservação dos resíduos auditivos nas frequências baixas quando comparados com o grupo controle.

Assim, apesar dos efeitos anti-inflamatórios⁸⁹⁻⁹⁵ e de proteção coclear^{9,10,75,76,99-101} estabelecidos na literatura, a distribuição dos corticoides por todas regiões cocleares a partir do uso tópico na orelha média ainda permanece pouco conhecida^{11,105,121}.

O tempo de exposição da membrana da janela redonda à dexametasona de 15 minutos adotado neste trabalho pode ter sido insuficiente para a substância alcançar seu efeito máximo.

Segundo Chang *et al.*⁷⁷, o tempo de exposição para efeito máximo desse corticoide seria de 1 a 2 horas. Todavia, James *et al.*¹⁰ referem ausência de reação de corpo estranho em análise histológica de cobaias com única dose de dexametasona durante exposição de 30 minutos.

Um dos objetivos deste estudo seria avaliar o efeito da dexametasona com período de exposição que não estendesse o tempo cirúrgico, de maneira a se tornar ferramenta viável e prática para a cirurgia do implante coclear.

Assim, uma alternativa seria o uso intratimpânico do corticoide na forma de depósito antes do início da cirurgia, logo após a intubação do paciente, conforme demonstrado por Rajan *et al.*¹²².

A utilização de esponjas absorvíveis que comprovadamente não aumentem o risco de granuloma de reparação ou até infecção intracoclear seria um meio de prolongar o tempo de exposição da membrana da janela redonda à substância. Em estudo com alguns tipos de esponjas absorvíveis embebidas com dexametasona, Chang *et al.*⁷⁷ relatou benefício na preservação de resíduos auditivos sem demonstrar concentração detectável da dexametasona na perilinfa por mais de 48 horas. Segundo esse autor, a partir desse período a corticoterapia pode predispor a infecções nos tecidos onde foi utilizada.

A variação dos limiares tonais em frequências altas decorrentes da cirurgia do implante coclear é bem menos estudada. Apesar de técnicas cirúrgicas e eletrodos menos traumáticos, a base da cóclea se mantém vulnerável ao trauma da inserção do feixe de eletrodos independentemente do acesso pela janela redonda ou cocleostomia. Ademais, as frequências altas sempre são estimuladas pelo feixe de eletrodos mesmo em implantes híbridos; portanto, a preservação dos limiares nessas frequências não é tão importante comparada com as frequências baixas.

No presente estudo verificamos que a associação do uso tópico de dexametasona e ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear resultou em uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) no sentido de superioridade em relação à preservação dos limiares auditivos nas frequências altas quando comparada com o grupo no qual a dexametasona tópica foi usada isoladamente. Em relação ao grupo-controle não houve diferença estatisticamente significativa. Contudo, a distribuição dos valores dos limiares pré-operatórios não foi homogênea entre os grupos, havendo diferença entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,02$).

A média dos limiars tonais pré-operatórios do grupo 2 foi inferior ao grupo 3; assim, os pacientes que perderam todos os resíduos auditivos tiveram maiores variações dos limiars quando comparados aos outros que partiram de limiars mais próximos dos limites do audiômetro utilizado para aferição dos limiars acústicos. Isso pode prejudicar a validade externa desse segmento do estudo apesar do valor de *p* abaixo de 5%.

O índice de preservação auditiva de 88% deste estudo alcançou valores próximos daqueles nos quais foram utilizados eletrodos retos, menos traumáticos e curtos^{29,32,35-37} e valores superiores aos apresentados com implantes periomodiolares^{46,47}.

Esses resultados reforçam a importância do uso dos conceitos da *soft surgery* introduzidos por Lehnhardt⁶, assim como dos eletrodos menos traumáticos e retos e de substâncias como os corticoides e o ácido hialurônico no intraoperatório quando se almeja a preservação auditiva.

Segundo D'Elia *et al.*⁴¹ a manutenção dos limiars tonais proporciona área dinâmica para estimulação elétrica mais ampla, assim como maior nível de sensação de intensidade máxima. Assim, a tentativa de preservação deve fazer parte da rotina das cirurgias do implante coclear. Ademais, o êxito na conservação dos limiars denota manutenção do potencial endococlear e ausência de trauma intracoclear significativa⁴².

Analisando as frequências baixas separadamente, a diferença entre as médias dos limiars auditivos obtidas em 125, 250 e 500 Hz no grupo 3 foi respectivamente 3,33; 6,67 e 12,5, superando os resultados apresentados na literatura nas frequências

de 125 e 250 Hz e assemelhando-se na frequência de 500 Hz. Kiefer *et al.*²⁸ relataram piora de 10, 15 e 17,5 dB na mediana dos limiares tonais, enquanto Di Nardo *et al.*⁴⁹ referiram aumento da média de 11, 12 e 13 dB nas frequências de 125, 250 e 500 Hz respectivamente. Porém, em muitos estudos da literatura foram utilizados eletrodos perimodiolares e mais longos, reforçando as melhores taxas de preservação dos eletrodos menos traumáticos e mais curtos.

Este estudo não evidenciou variação dos resultados segundo a etiologia da surdez ou idade do paciente, mesmo aqueles cuja causa da surdez era meningite. Por outro lado, deve-se considerar que pacientes com suspeita de ossificação coclear não foram incluídos no estudo. Ademais, não foi encontrado no intraoperatório sinal de alteração da patência coclear.

Os resultados do presente estudo não permitem avaliação de longo prazo, já que o seguimento dos pacientes foi realizado até o 6º mês de pós-operatório. Mas vários relatos na literatura sustentam a estabilidade dos limiares acústicos após esse período^{7,39,47}.

Assim, o desfecho auditivo, representado pelos testes de discriminação de fala, não foi avaliado e necessita de mais estudos para estabelecer correlação positiva com a preservação dos limiares auditivos. Teoricamente, melhores resíduos auditivos pós-operatórios resultariam em melhores desfechos auditivos não comprovados em estudos prévios realizados por Balkany *et al.*⁵⁴, Gstoettner *et al.*³⁹ e D'Elia *et al.*⁴¹.

7 CONCLUSÕES

A associação do uso tópico de dexametasona e ácido hialurônico no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia do implante coclear foi significativamente superior ao grupo-controle e ao grupo no qual foi utilizado apenas a dexametasona tópica na preservação dos limiares auditivos nas frequências baixas.

Por outro lado, o uso isolado de dexametasona tópica não demonstrou resultados superiores na preservação dos limiares acústicos nas frequências baixas quando comparado ao grupo-controle.

No entanto, mais estudos são necessários para avaliação desses pacientes no longo prazo, assim como em relação a correlação positiva entre preservação de limiares acústicos e melhores resultados nos testes de discriminação de fala.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Uso de dexametasona e ácido hialurônico na preservação auditiva de pacientes submetidos à implante coclear
2. PESQUISADOR: Prof. Dr. Rubens Vuono de Brito Neto
CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 80107
UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- | | | | |
|--------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|
| RISCO MÍNIMO | <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO | <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO | <input type="checkbox"/> | RISCO MAIOR | <input type="checkbox"/> |
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Nas cirurgias de implante coclear existe uma grande chance de destruição das estruturas da audição pela entrada dos eletrodos. Apesar de você já ter uma perda de audição e lesão nas células da cóclea, acreditamos que a preservação vale a pena para que o resultado do próprio implante seja melhor.

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do uso de substâncias durante a cirurgia do implante coclear para melhorar a colocação dos eletrodos e tentar reduzir a agressão às estruturas da cóclea.

Você está sendo convidado a participar deste estudo.

Se você aceitar sua participação será voluntária e consistirá em que durante a sua cirurgia de implante, possa ser aplicado um desses três procedimentos:

- cirurgia de implante coclear convencional sem uso de qualquer substância durante a colocação dos eletrodos
- cirurgia de implante coclear com uso de 1 substância durante a colocação dos eletrodos
- cirurgia de implante coclear com uso de 2 substâncias durante a colocação dos eletrodos

Os estudos que já foram feitos com essas substâncias mostraram que não há efeitos negativos ou nocivos para a pessoa. Depois da cirurgia, você fará 3 de exames de audição, 1 mês, 3 e 6 meses após a cirurgia. Esses exames são parte da rotina de acompanhamento de todos os pacientes implantados.

Você não terá benefícios diretos ou imediatos com participação no estudo, porém você estará contribuindo para que outros pacientes no futuro possam se beneficiar.

IV – ESCLARECIMENTO DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a dos outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa, podendo os dados serem utilizados em aulas e apresentações no meio acadêmico médico, como congressos por exemplo, ou em revista científica da área médica, sempre preservando a identidade do paciente.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Bernardo Faria Ramos que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, ambulatório de Otorrinolaringologia (6º andar prédio dos ambulatórios), nos telefone(s) 30696286. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Eu discuti com o Dr. Bernardo Faria Ramos sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

8.2 ANEXO 2 - FICHA DE PROTOCOLO

NOME:

PRONTUÁRIO:

IDADE:

ETIOLOGIA DA SURDEZ:

GRUPO:

ORELHA OPERADA:

DATA DA CIRURGIA:

AUDIOMETRIA TONAL SEM PRÓTESE NO PRÉ-OPERATÓRIO

	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz
OD						
OE						

AUDIOMETRIA TONAL SEM PRÓTESE COM 6 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO

	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz
OD						
OE						

8 REFERÊNCIAS ¹

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

1. Gantz BJ, Woodworth GG, Knutson JF, Abbas PJ, Tyler RS. Multivariate predictors of audiological success with multichannel cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102(12):909-916.
2. Cohen NL, Waltzman SB, Fisher SG. A prospective, randomized study of cochlear implants. The Department of Veterans Affairs Cochlear Implant Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(4):233-237.
3. Summerfield AQ, Marshall DH. Preoperative predictors of outcomes from cochlear implantation in adults: performance and quality of life. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;166:105-108.
4. Battmer RD, Gupta SP, Allum-Mecklenburg DJ, Lenarz T. Factors influencing cochlear implant perceptual performance in 132 adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;166:185-187.
5. NIH consensus conference. Cochlear implants in adults and children. *JAMA*. 1995;274(24):1955-1961.
6. Lehnhardt E. [Intracochlear placement of cochlear implant electrodes in soft surgery technique]. *HNO*. 1993;41(7):356-359.
7. James C, Albegger K, Battmer R, Burdo S, Deggouj N, Deguine O, Dillier N, Gersdorff M, Laszig R, Lenarz T, Rodriguez MM, Mondain M, Offeciers E, Macías AR, Ramsden R, Sterkers O, Von Wallenberg E, Weber B, Fraysse B. Preservation of residual hearing with cochlear implantation: how and why. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(5):481-491.
8. Carlson ML, Driscoll CLW, Gifford RH, Service GJ, Tombers NM, Hughes-Borst BJ, Neff BA, Beatty CW. Implications of minimizing trauma during conventional cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2011;32(6):962-968.

9. Cope D, Bova R. Steroids in otolaryngology. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1556-1560.
10. James DP, Eastwood H, Richardson RT, O'Leary SJ. Effects of round window dexamethasone on residual hearing in a guinea pig model of cochlear implantation. *Audiol Neurootol*. 2008;13(2):86-96.
11. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22(1):18-23.
12. Hillman TM, Arriaga MA, Chen DA. Intratympanic steroids: do they acutely improve hearing in cases of cochlear hydrops? *Laryngoscope*. 2003;113(11):1903-1907.
13. Cohen NL. Cochlear implant soft surgery: fact or fantasy? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 1):214-216.
14. Donnelly MJ, Cohen LT, Clark GM. Initial investigation of the efficacy and biosafety of sodium hyaluronate (Healon) as an aid to electrode array insertion. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;166:45-48.
15. Laszig R, Ridder GJ, Fradis M. Intracochlear insertion of electrodes using hyaluronic acid in cochlear implant surgery. *J Laryngol Otol*. 2002;116(5):371-372.
16. Lehnhardt E. Intracochlear electrode placement facilitated by Healon. *Adv Otorhinolaryngol*. 1993;48:62-64.
17. Miroir M, Nguyen Y, Kazmitcheff G, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB. Friction force measurement during cochlear implant insertion: application to a force-controlled insertion tool design. *Otol Neurotol*. 2012;33(6):1092-1100.

18. Roland JT Jr, Magardino TM, Go JT, Hillman DE. Effects of glycerin, hyaluronic acid, and hydroxypropyl methylcellulose on the spiral ganglion of the guinea pig cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;166:64-68.
19. Bagger-Sjöbäck D. Sodium hyaluronate application to the open inner ear: an ultrastructural investigation. *Am J Otol.* 1991;12(1):35-39.
20. Laurent C, Anniko M, Hellström S. Hyaluronan applied to lesioned round window membrane is free from cochlear ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(3):506-514.
21. Baumgartner W-D, Jappel A, Morera C, et al. Outcomes in adults implanted with the FLEXsoft electrode. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(6):579-586.
22. Hodges AV, Schloffman J, Balkany T. Conservation of residual hearing with cochlear implantation. *Am J Otol.* 1997;18(2):179-183.
23. Prentiss S, Sykes K, Staecker H. Partial deafness cochlear implantation at the University of Kansas: techniques and outcomes. *J Am Acad Audiol.* 2010;21(3):197-203.
24. Klenzner T, Stecker M, Marangos N, Laszig R. [Extended indications for cochlear implantation. The Freiburg results in patients with residual hearing]. *HNO.* 1999;47(2):95-100.
25. Kiefer J, von Ilberg C, Reimer B, Knecht R, Gall V, Diller G, Stürzebecher E, Pfennigdorff T, Spelsberg A. Results of cochlear implantation in patients with severe to profound hearing loss--implications for patient selection. *Audiology.* 1998;37(6):382-395.
26. Goma NA, Rubinstein JT, Lowder MW, Tyler RS, Gantz BJ. Residual speech perception and cochlear implant performance in postlingually deafened adults. *Ear Hear.* 2003;24(6):539-544.

27. Rubinstein JT, Parkinson WS, Tyler RS, Gantz BJ. Residual speech recognition and cochlear implant performance: effects of implantation criteria. *Am J Otol.* 1999;20(4):445-452.
28. Kiefer J, Gstöttner W, Baumgartner W, Polk SM, Tillein J, Ye Q, von Ilberg C. Conservation of low-frequency hearing in cochlear implantation. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(3):272-280.
29. Gantz BJ, Turner C. Combining acoustic and electrical speech processing: Iowa/Nucleus hybrid implant. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(4):344-347.
30. Roland JT Jr, Zeitler DM, Jethanamest D, Huang TC. Evaluation of the short hybrid electrode in human temporal bones. *Otol Neurotol.* 2008;29(4):482-488.
31. Roland PS, Wright CG. Surgical aspects of cochlear implantation: mechanisms of insertional trauma. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;64:11-30.
32. Gantz BJ, Turner CW. Combining acoustic and electrical hearing. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1726-1730.
33. Von Ilberg C, Kiefer J, Tillein J, Pfenningdorff T, Hartmann R, Stürzebecher E, Klinke R. Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1999;61(6):334-340.
34. Gstöttner W, Pok S-M, Peters S, Kiefer J, Adunka O. [Cochlear implantation with preservation of residual deep frequency hearing]. *HNO.* 2005;53(9):784-790.
35. Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, Lowder MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope.* 2005;115(5):796-802.

-
36. Gantz BJ, Hansen MR, Turner CW, Oleson JJ, Reiss LA, Parkinson AJ. Hybrid 10 clinical trial: preliminary results. *Audiol Neurootol*. 2009;14 Suppl 1:32-38.
37. Lenarz T, Stöver T, Buechner A, Lesinski-Schiedat A, Patrick J, Pesch J. Hearing conservation surgery using the Hybrid-L electrode. Results from the first clinical trial at the Medical University of Hannover. *Audiol Neurootol*. 2009;14 Suppl 1:22-31.
38. Mowry SE, Woodson E, Gantz BJ. New frontiers in cochlear implantation: acoustic plus electric hearing, hearing preservation, and more. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(1):187-203.
39. Gstoettner W, Kiefer J, Baumgartner W-D, Pok S, Peters S, Adunka O. Hearing preservation in cochlear implantation for electric acoustic stimulation. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(4):348-352.
40. Leake PA, Hradek GT, Rebscher SJ, Snyder RL. Chronic intracochlear electrical stimulation induces selective survival of spiral ganglion neurons in neonatally deafened cats. *Hear Res*. 1991;54(2):251-271.
41. D'Elia A, Bartoli R, Giagnotti F, Quaranta N. The role of hearing preservation on electrical thresholds and speech performances in cochlear implantation. *Otol Neurotol*. 2012;33(3):343-347.
42. Bruce IA, Bates JE, Melling C, Mawman D, Green KMJ. Hearing preservation via a cochleostomy approach and deep insertion of a standard length cochlear implant electrode. *Otol Neurotol*. 2011;32(9):1444-1447.
43. Erixon E, Köbler S, Rask-Andersen H. Cochlear implantation and hearing preservation: Results in 21 consecutively operated patients using the round window approach. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(9):923-931.

-
44. Cohen NL. Cochlear implant soft surgery: fact or fantasy? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 1):214-216.
45. Usami S-I, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio SY, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C. Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(4):405-412.
46. Garcia-Ibanez L, Macias AR, Morera C, Rodriguez MM, Szyfter W, Skarzynski H, Emamdjomeh H, Baumgartner WD. An evaluation of the preservation of residual hearing with the Nucleus Contour Advance electrode. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(6):651-664.
47. Fraysse B, Macías AR, Sterkers O, Burdo S, Ramsden R, Deguine O, Klenzner T, Lenarz T, Rodriguez MM, Von Wallenberg E, James C. Residual hearing conservation and electroacoustic stimulation with the nucleus 24 contour advance cochlear implant. *Otol Neurotol.* 2006;27(5):624-633.
48. Parkinson AJ, Arcaroli J, Staller SJ, Arndt PL, Cosgriff A, Ebinger K. The nucleus 24 contour cochlear implant system: adult clinical trial results. *Ear Hear.* 2002;23(1 Suppl):41S-48S.
49. Di Nardo W, Cantore I, Cianfrone F, Melillo P, Rigante M, Paludetti G. Residual hearing thresholds in cochlear implantation and reimplantation. *Audiol Neurootol.* 2007;12(3):165-169.
50. Derinsu U, Serin GM, Akdaş F, Batman Ç. Cochlear implantation: is hearing preservation necessary in severe to profound hearing loss? *J Craniofac Surg.* 2011;22(2):520-522.
51. Kiefer J, Böhnke F, Adunka O, Arnold W. Representation of acoustic signals in the human cochlea in presence of a cochlear implant electrode. *Hear Res.* 2006;221(1-2):36-43.

-
52. Skarzynski H, Lorens A, Zgoda M, Piotrowska A, Skarzynski PH, Szkielkowska A. Atraumatic round window deep insertion of cochlear electrodes. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(7):740-749.
53. Khan AM, Handzel O, Damian D, Eddington DK, Nadol JB Jr. Effect of cochlear implantation on residual spiral ganglion cell count as determined by comparison with the contralateral nonimplanted inner ear in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(5):381-385.
54. Balkany TJ, Connell SS, Hodges AV, Payne SL, Telischi FF, Eshraghi AA, Angeli SI, Germani R, Messiah S, Arheart KL. Conservation of residual acoustic hearing after cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 2006;27(8):1083-1088.
55. Strömberg A-K, Yin X, Olofsson A, Duan M. Evaluation of the usefulness of a silicone tube connected to a microphone in monitoring noise levels induced by drilling during mastoidectomy and cochleostomy. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(10):1163-1168.
56. Nadol JB Jr, Shiao JY, Burgess BJ, Ketten DR, Eddington DK, Gantz BJ, Kos I, Montandon P, Coker NJ, Roland JT Jr, Shallop JK. Histopathology of cochlear implants in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(9):883-891.
57. Marsh MA, Jenkins HA, Coker NJ. Histopathology of the temporal bone following multichannel cochlear implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(11):1257-1265.
58. Schindler RA, Bjorkroth B. Traumatic intracochlear electrode implantation. *Laryngoscope.* 1979;89(5 Pt 1):752-758.
59. Choi C-H, Oghalai JS. Predicting the effect of post-implant cochlear fibrosis on residual hearing. *Hear Res.* 2005;205(1-2):193-200.

-
60. Alexiades G, Roland JT Jr, Fishman AJ, Shapiro W, Waltzman SB, Cohen NL. Cochlear reimplantation: surgical techniques and functional results. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1608-1613.
61. Adunka O, Gstoettner W, Hambek M, Unkelbach MH, Radeloff A, Kiefer J. Preservation of basal inner ear structures in cochlear implantation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(6):306-312.
62. Adunka O, Kiefer J. Impact of electrode insertion depth on intracochlear trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(3):374-382.
63. Shepherd RK, Clark GM, Xu SA, Pyman BC. Cochlear pathology following reimplantation of a multichannel scala tympani electrode array in the macaque. *Am J Otol*. 1995;16(2):186-199.
64. Nadol JB Jr, Eddington DK. Histopathology of the inner ear relevant to cochlear implantation. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006;64:31-49.
65. Briggs RJ, Tykocinski M, Saunders E, Hellier W, Dahm M, Pyman B, Clark GM. Surgical implications of perimodiolar cochlear implant electrode design: avoiding intracochlear damage and scala vestibuli insertion. *Cochlear Implants Int*. 2001;2(2):135-149.
66. Briggs RJS, Tykocinski M, Stidham K, Roberson JB. Cochleostomy site: implications for electrode placement and hearing preservation. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8):870-876.
67. Adunka O, Unkelbach MH, Mack M, Hambek M, Gstoettner W, Kiefer J. Cochlear implantation via the round window membrane minimizes trauma to cochlear structures: a histologically controlled insertion study. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(7):807-812.

-
68. Wright CG, Roland PS, Kuzma J. Advanced bionics thin lateral and Helix II electrodes: a temporal bone study. *Laryngoscope*. 2005;115(11):2041-2045.
69. Wardrop P, Whinney D, Rebscher SJ, Roland JT Jr, Luxford W, Leake PA. A temporal bone study of insertion trauma and intracochlear position of cochlear implant electrodes. I: Comparison of Nucleus banded and Nucleus Contour electrodes. *Hear Res*. 2005;203(1-2):54-67.
70. Stöver T, Issing P, Graurock G, Erfurt P, ElBeltagy Y, Paasche G, Lenarz T. Evaluation of the advance off-stylet insertion technique and the cochlear insertion tool in temporal bones. *Otol Neurotol*. 2005;26(6):1161-1170.
71. Roland JT Jr. A model for cochlear implant electrode insertion and force evaluation: results with a new electrode design and insertion technique. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1325-1339.
72. Eshraghi AA, Polak M, He J, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR. Pattern of hearing loss in a rat model of cochlear implantation trauma. *Otol Neurotol*. 2005;26(3):442-447; discussion 447.
73. Friedland DR, Runge-Samuels C. Soft cochlear implantation: rationale for the surgical approach. *Trends Amplif*. 2009;13(2):124-138.
74. McElveen JT Jr, Wolford RD Jr, Miyamoto RT. Implications of bone pâté in cochlear implant surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(3):457-460.
75. Eshraghi AA, Adil E, He J, Graves R, Balkany TJ, Van De Water TR. Local dexamethasone therapy conserves hearing in an animal model of electrode insertion trauma-induced hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2007;28(6):842-849.
76. Eshraghi AA. Prevention of cochlear implant electrode damage. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(5):323-328.

-
77. Chang A, Eastwood H, Sly D, James D, Richardson R, O'Leary S. Factors influencing the efficacy of round window dexamethasone protection of residual hearing post-cochlear implant surgery. *Hearing Research*. 2009;255(1-2):67-72.
78. Balkany TJ, Eshraghi AA, Jiao H, Polak M, Mou C, Dietrich DW, Van De Water TR. Mild hypothermia protects auditory function during cochlear implant surgery. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1543-1547.
79. Henry KR. Noise-induced auditory loss: influence of genotype, naloxone and methyl-prednisolone. *Acta Otolaryngol*. 1992;112(4):599-603.
80. Wang Y, Liberman MC. Restraint stress and protection from acoustic injury in mice. *Hear Res*. 2002;165(1-2):96-102.
81. Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hear Res*. 1998;115(1-2):149-161.
82. Lamm K, Arnold W. Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia, and hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;884:233-248.
83. Dodson KM, Woodson E, Sismanis A. Intratympanic steroid perfusion for the treatment of Ménière's disease: a retrospective study. *Ear Nose Throat J*. 2004;83(6):394-398.
84. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(2):131-134.
85. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J*. 1996;75(8):468-471, 474, 476 passim.

-
86. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980;106(12):772-776.
87. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear Nose Throat J.* 1996;75(8):502-505, 509-510, 511-512 passim.
88. Herr BD, Marzo SJ. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(4):527-531.
89. Scarpidis U, Madnani D, Shoemaker C, Fletcher CH, Kojima K, Eshraghi AA, Staecker H, Lefebvre P, Malgrange B, Balkany TJ, Van De Water TR. Arrest of apoptosis in auditory neurons: implications for sensorineural preservation in cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 2003;24(3):409-417.
90. Sasson R, Amsterdam A. Pleiotropic anti-apoptotic activity of glucocorticoids in ovarian follicular cells. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1393-1401.
91. Trune DR, Kempton JB, Gross ND. Mineralocorticoid receptor mediates glucocorticoid treatment effects in the autoimmune mouse ear. *Hear Res.* 2006;212(1-2):22-32.
92. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995;270(5234):283-286.
93. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol.* 1996;60(5):563-572.
94. Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1979;19:179-201.

-
95. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(5):708-711.
96. Lecain E, Yang T-H, Tran Ba Huy P. Steroidogenic enzyme expression in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(2):187-191.
97. Shimazaki T, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G. Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(12 Pt 1):1133-1138.
98. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol*. 2006;27(4):564-569.
99. Ichimiya I, Yoshida K, Hirano T, Suzuki M, Mogi G. Significance of spiral ligament fibrocytes with cochlear inflammation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;56(1):45-51.
100. Maeda K, Yoshida K, Ichimiya I, Suzuki M. Dexamethasone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced cytokine secretion from spiral ligament fibrocytes. *Hear Res*. 2005;202(1-2):154-160.
101. Ye Q, Tillein J, Hartmann R, Gstoettner W, Kiefer J. Application of a corticosteroid (Triamcinolon) protects inner ear function after surgical intervention. *Ear and hearing*. 2007;28(3):361-369.
102. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope*. 1999;109(S91):1-17.

-
103. Niedermeyer HP, Zahneisen G, Luppá P, Busch R, Arnold W. Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone. *Audiol Neurootol.* 2003;8(6):316-321.
104. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E, Baredes S. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(4):521-528.
105. Mikulec AA, Plontke SK, Hartsock JJ, Salt AN. Entry of substances into perilymph through the bone of the otic capsule after intratympanic applications in guinea pigs: implications for local drug delivery in humans. *Otol Neurotol.* 2009;30(2):131-138.
106. Salt A. Guest editorial: drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear.* 2010;31(2):155.
107. Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, Takemura K, Yagi M, Weiping Y, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res.* 2002;167(1-2):61-70.
108. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2001;22(4):475-479.
109. Lefebvre PP, Staecker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(7):698-702.
110. Plontke SK, Zimmermann R, Zenner H-P, Löwenheim H. Technical note on microcatheter implantation for local inner ear drug delivery: surgical technique and safety aspects. *Otol Neurotol.* 2006;27(7):912-917.

-
111. Plontke S, Löwenheim H, Preyer S, Leins P, Dietz K, Koitschev A, Zimmermann R, Zenner HP. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(8):830-839.
112. Kho ST, Pettis RM, Mhatre AN, Lalwani AK. Cochlear microinjection and its effects upon auditory function in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(9):469-472.
113. Light JP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(5):378-383.
114. Van Wijck F, Staecker H, Lefebvre PP. Topical steroid therapy using the Silverstein Microwick in sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional treatment. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(10):1012-1017.
115. Paasche G, Bögel L, Leinung M, Lenarz T, Stöver T. Substance distribution in a cochlea model using different pump rates for cochlear implant drug delivery electrode prototypes. *Hear Res.* 2006;212(1-2):74-82.
116. Hendricks JL, Chikar JA, Crumling MA, Raphael Y, Martin DC. Localized cell and drug delivery for auditory prostheses. *Hear Res.* 2008;242(1-2):117-131.
117. Richardson RT, Wise AK, Thompson BC, Flynn BO, Atkinson PJ, Fretwell NJ, Fallon JB, Wallace GG, Shepherd RK, Clark GM, O'Leary SJ. Polypyrrole-coated electrodes for the delivery of charge and neurotrophins to cochlear neurons. *Biomaterials.* 2009;30(13):2614-2624.
118. Pettingill LN, Minter RL, Shepherd RK. Schwann cells genetically modified to express neurotrophins promote spiral ganglion neuron survival in vitro. *Neuroscience.* 2008;152(3):821-828.

-
119. Seicshnaydre MA, Sismanis A, Hughes GB. Update of reparative granuloma: survey of the American Otological Society and the American Neurotology Society. *Am J Otol.* 1994;15(2):155-160.
120. McCall AA, Swan EEL, Borenstein JT, Sewell WF, Kujawa SG, McKenna MJ. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear.* 2010;31(2):156-165.
121. Salt AN, Hartsock J, Plontke S, LeBel C, Piu F. Distribution of dexamethasone and preservation of inner ear function following intratympanic delivery of a gel-based formulation. *Audiol Neurotol.* 2011;16(5):323-335.
122. Rajan GP, Kuthubutheen J, Hedne N, Krishnaswamy J. The role of preoperative, intratympanic glucocorticoids for hearing preservation in cochlear implantation: A prospective clinical study. *Laryngoscope.* 2012;122(1):190-195.
123. De Ceulaer G, Johnson S, Yperman M, Daemers K, Offeciers FE, O'Donoghue GM, Govaerts PJ. Long-term evaluation of the effect of intracochlear steroid deposition on electrode impedance in cochlear implant patients. *Otol Neurotol.* 2003;24(5):769-774.
124. Bachmann G, Su J, Zumegen C, Wittekindt C, Michel O. [Permeability of the round window membrane for prednisolone-21-hydrogen succinate. Prednisolone content of the perilymph after local administration vs. systemic injection]. *HNO.* 2001;49(7):538-542.
125. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otology & Neurotology.* 2006;27(4):564-569.
126. Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Ménière's-associated sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):890-895.

-
127. Huang CQ, Tykocinski M, Stathopoulos D, Cowan R. Effects of steroids and lubricants on electrical impedance and tissue response following cochlear implantation. *Cochlear Implants Int.* 2007;8(3):123-147.
128. Cassinelli C, Morra M, Pavesio A, Renier D. Evaluation of interfacial properties of hyaluronan coated poly(methylmethacrylate) intraocular lenses. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2000;11(9):961-977.
129. Skarzyński H, Lorens A, D'Haese P, Walkowiak A, Piotrowska A, Sliwa L, Anderson I. Preservation of residual hearing in children and post-lingually deafened adults after cochlear implantation: an initial study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64(4):247-253.
130. Bjurström S, Slepecky N, Angelborg C. A histopathological study of the inner ear after the administration of hyaluronan into the middle ear of the guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987;442:62-65.
131. Peeters S, Van Immerseel L, Zarowski A, Houben V, Govaerts P, Offeciers E. New developments in cochlear implants. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1998;52(2):115-127.
132. Goffi Gomez MVS, Guedes MC, Sant'Anna SBG, Peralta CGO, Tsuji RK, Castilho AM, Brito Neto RV, Bento RF. Critérios de seleção e avaliação médica e audiológica dos candidatos ao implante coclear: protocolo HC-FMUSP. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2004;8(4):295-299.
133. House WF. Surgical considerations in cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1982;91(2 Pt 3):15-20.

APÊNDICE

CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0297/11

Título: USO DE DEXAMETASONA E ÁCIDO HIALURÔNICO NA PRESERVAÇÃO AUDITIVA DE PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTE COCLEAR

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento

Pesquisador Executante: Bernardo Faria Ramos

Co-autores: Maria Valéria Schmidt Goffi Gomez, Ana Tereza de Matos Magalhães, Robinson Koji Tsuji, Rubens Vuono de Brito Neto

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 27/07/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 29 de Julho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq