

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOLERABILIDADE
DO ÔMEGA 3 E ÁCIDO FÓLICO NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM ZUMBIDO**

Marcelo José Abras Rates

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

Marcelo José Abras Rates

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOLERABILIDADE
DO ÔMEGA 3 E ÁCIDO FÓLICO NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM ZUMBIDO**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Especialização em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

Ao meu filho, Arthur,
pela assessoria na língua inglesa
e compreensão pelas horas roubadas
de nosso convívio durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães, pela amizade, dedicação e orientação consistente durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Celso Gonçalves Becker, especialmente pela amizade, pelos exemplos e ensinamentos ao longo da minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Ricardo Rodrigues Figueiredo, pelo entusiasmo, motivação e amizade.

Ao Prof. Dr. Ager Møller, por toda a sua contribuição à Ciência, confiança e apoio.

Ao TRI – *Tinnitus Research Initiative* (TRI), pela oportunidade da convivência ao longo dos últimos anos e grande incentivo à pesquisa.

À fonoaudióloga Patrícia Botelho Arouca de Navarro, pela competência e presteza durante a realização da parte experimental deste estudo.

Aos colegas do curso, pela amizade e companheirismo ao longo desta jornada.

Ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pela oportunidade de participação nesse curso.

À META Ensino Médico Consultoria Estatística, pela assessoria estatística para a análise dos resultados deste estudo.

A todos que não foram citados, não por ausência de merecimento, mas certamente por esquecimento momentâneo, o meu obrigado.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o uso do ômega 3 em associação ao ácido fólico, para o tratamento do zumbido neurossensorial. Para tanto, 15 pacientes com idades variando entre 18 e 75 anos foram incluídos no estudo. Os pacientes participantes receberam, por via oral, dose única diária de 5 mg de ácido fólico e doses de 2 g de ômega 3 (ácido graxo eicosapentaenoico - EPA - 360 mg e ácido docosahexaenoico - DHA - 240 mg), três vezes ao dia, pelo período de três meses (Rexall Sundown, Inc.®), e foram acompanhados ao longo de 16 semanas. Como método de avaliação de resultados foram utilizados o *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) e o *Clinical Global Impression-Scale-Improvement* (CGI-I). Dos 15 pacientes incluídos no estudo, nenhum retirou seu consentimento ou foi excluído durante o processo e nenhum referiu qualquer evento adverso. Observou-se redução de, em média, 14,2 unidades no THI, o que corresponde à queda de 35% do valor inicial (valor-p <0,001). Considerando-se os resultados aferidos pelo CGI-I, verificou-se melhora em 80% dos pacientes e nenhuma piora. Concluiu-se que o tratamento avaliado mostrou-se seguro, altamente tolerável e com índices de resposta que merecem ser confirmados por estudos mais amplos, randomizados, duplo-cego e contraplacebo.

Palavras-chave: Ômega 3. Ácido fólico. Zumbido neurossensorial.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the use of omega 3 in association with folic acid for the treatment of sensorineural hearing loss. For this purpose, 15 patients aged between 18 and 75 years were included in the study. The participating patients received orally a single daily dose of 5 mg of folic acid and 2 g dose of omega 3 (eicosapentaenoic fatty acid (EPA) - 360 mg and docosahexaenoic acid (DHA) - 240 mg), three times a day for a period of 3 months (Rexall Sundown, Inc. TM) and were followed over 16 weeks. The Tinnitus Handicap Inventory (THI), and The Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I) were used as a method of assessing results. Of the 15 patients included in the study, none withdrew consent or were excluded during the process. No patient reported any adverse event. There was a reduction, on average, of 14.2 units in THI, which corresponds to a 35% drop from baseline value (p-value <0.001). Considering the results obtained by the CGI-I, improvements were observed in 80% of the patients and no worsening were reported. It was concluded that the experimental treatment is safe, highly tolerable and with considerable improvement rates, opening doors to new possibilities in managing patients with tinnitus.

Keywords: Omega 3. Folic acid. Sensorineural hearing loss.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido aracdônico
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CCE	Células ciliadas externas
CCI	Células ciliadas internas
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Scale-Improvement</i>
DHA	Ácido docosahexaenoico
dp	Desvio-padrão
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPA	Ácido graxo eicosapentaenoico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Gama-aminobutírico
IC	Intervalo de confiança
NMDA	N-metil D-aspartato
OR	<i>Odds ratio</i>
PUFA	Ácidos graxos polinsaturados
THI	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i>
TOL	Trato olivo-coclear lateral
TOM	Trato olivo-coclear medial
TRI	<i>Tinnitus Research Initiative</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 - Perfil da variação de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	26
GRÁFICO 2 - Perfil com alisamento de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	27
GRÁFICO 3 - Perfil da variação de escores do THI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	29
GRÁFICO 4 - Perfil com alisamento de escores do THI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	30
GRÁFICO 5 - Perfil do CGI-I para cada paciente dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	35
GRÁFICO 6 - Perfil com alisamento do CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Tamanho amostral relacionado à redução esperada de 20 pontos no THI com desvios-padrão de 18, 19 e 20.....	20
TABELA 2 - Descrição da amostra segundo gênero, lateralidade do zumbido e total de pacientes realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	24
TABELA 3 - Descrição da idade e tempo de duração do zumbido dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico...	25
TABELA 4 - Descrição do BDI estratificado em cada uma das medições dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	25
TABELA 5 - Variação de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	26
TABELA 6 - Comparação do BDI em relação ao tempo dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	28
TABELA 7 - Descrição do número de pacientes com informação para cada variável resposta por momento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	28
TABELA 8 - Descrição do THI por semana dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	31
TABELA 9 - Frequência da redução do THI entre a última e a primeira semana de acompanhamento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	31
TABELA 10 - Comparação entre a redução de escores do THI com o gênero e lateralidade dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	32
TABELA 11 - Comparação da redução do THI com idade, tempo de zumbido, diferença do momento final e inicial do BDI e THI inicial dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico	33

TABELA 12 - Análise univariada para THI com o tratamento ômega 3 + ácido fólico dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	34
TABELA 13 - Frequência do CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	36
TABELA 14 - Descrição do CGI-I por momento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	36
TABELA 15 - Análise univariada para o CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.....	37
TABELA 16 - Valor-p dos achados para a variável resposta CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico....	38

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Objetivo.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3 SUJEITOS E MÉTODOS.....	20
4 RESULTADOS.....	24
4.1 Análise descritiva das variáveis fixas.....	24
4.2 Análise descritiva do BDI.....	25
4.3 Análise das variáveis respostas.....	28
4.3.1 Análise do THI.....	29
4.3.2 Análise do CGI-I.....	34
5 DISCUSSÃO.....	39
6 CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICE E ANEXOS.....	54

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

1 INTRODUÇÃO

O zumbido, aqui definido como a percepção de um som na ausência de estímulo auditivo (podendo ser descrito como uma percepção auditiva fantasma, em analogia à dor fantasma), está presente em cerca de 10% dos indivíduos, constituindo-se em problema que impacta seriamente a qualidade de vida de pelo menos um a três em cada 100 deles (AXELSSON; RINGDAHL, 1989; SANCHEZ *et al.*, 2002). No mundo moderno, sua incidência tem aumentado dramaticamente, na medida em que aumenta a exposição da população a níveis danosos de ruído (BIASSONI *et al.*, 2005; SERRA *et al.*, 2005; VIO; HOLME, 2005). Frequentemente causa insônia, ansiedade, depressão, irritabilidade e perda de concentração, proporcionando danos individuais e coletivos nos campos social e econômico (CRONLEIN *et al.*, 2007; LANGGUTH *et al.*, 2007). Queixa de difícil abordagem, representa grande problema para o otorrinolaringologista, já que seus mecanismos geradores e de manutenção ainda não estão completamente esclarecidos. Evidências mostram alterações funcionais na cóclea e no sistema nervoso central como base da fisiopatologia de variadas formas de zumbido (BAUER *et al.*, 2008; EGGERMONT, 2007; KALTENBACH, 2007; PUJOL *et al.*, 1993; WEIZ *et al.*, 2007). Todo esse panorama introduz o tema como grande desafio para clínicos e pesquisadores.

Os métodos de abordagem mais comumente empregados baseiam-se em estimulação auditiva e terapias cognitivas, tendo como objetivo promover a habituação. No que se refere à terapêutica medicamentosa, nenhuma das drogas até hoje testadas foi capaz de promover resultados na redução do zumbido superiores ao placebo e que pudessem ser mantidos a longo prazo ou confirmados em outros centros de pesquisa (LANGGUTH; SALVI; ELGOYHEN, 2009). Por isso mesmo, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) não reconhecem algum medicamento para o tratamento do zumbido (DOBIE, 2004² *apud* LANGGUTH; SALVI; ELGOYHEN,

² DOBIE, R. Clinical trials and drug therapy for tinnitus. In: SNOW, J.B. (ed.). *Tinnitus: Theory and Management*. Hamilton: BC DECKER, 2004. p. 266-77

2009). Apesar disso, todos os anos milhões de prescrições, por todo o mundo, são realizados com esse objetivo e todas com indicação “fora de rótulo”. Desse modo, qualquer substância que possa oferecer resultados consistentes no alívio do zumbido trará significativo impacto sobre esse cenário (LANGGUTH; SALVI; ELGOYHEN, 2009).

Nos últimos anos, provou-se que o principal mediador das vias auditivas aferentes é o glutamato, um dos transmissores excitatórios rápidos no sistema nervoso central. O glutamato é formado a partir do alfa-oxo-glutamato, intermediário do ciclo de Krebs, pela ação da enzima ácido gama-aminobutírico (GABA)-aminotransferase (BONFILS; PUEL, 2001). Sabe-se, por estudos recentes, que o aumento dos níveis do ácido aracdônico (derivado do ômega 6) eleva a resposta dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) ao glutamato nas vias auditivas (RUEL *et al.*, 2008), mecanismo a partir do qual o zumbido pode ser gerado. Ressalta-se que as séries de ácidos graxos ômega 3 e ômega 6 competem entre si por uma enzima-chave no metabolismo de ambas as vias desse processo metabólico, logo, cada ácido graxo pode interferir no metabolismo do outro (DAS, 2008; HIRAYAMA; SPERIDIÃO; FAGUNDES NETO, 2006; JONES; KUBOW, 2002; MARTIN, 2008). O sistema eferente das vias auditivas funciona como modulador da atividade das células ciliadas externas (CCE) e, também, como estabilizador dos neurônios auditivos e células ciliadas internas (CCI), reduzindo a hiperestimulação do glutamato. O mesmo é constituído por dois tratos, o trato olivo-coclear medial (TOM), cujos principais transmissores são o GABA e a acetilcolina, e o trato olivo-coclear lateral (TOL), cujos principais transmissores são GABA, acetilcolina, dopamina, encefalinas e dinorfinas, moduladores da atividade das CCIs (BONFILS; PUEL, 2001; CUNHA; PUEL, 2005). A liberação de acetilcolina na fenda sináptica provoca hiperpolarização, que se contrapõe à despolarização induzida pelos estímulos sonoros. Esse mecanismo tem a finalidade de manter a membrana basilar em posição adequada para a transdução fiel das características do estímulo sonoro (FÁVERO *et al.*, 2003).

O ácido fólico aumenta as concentrações de ômega 3 (COLIN *et al.*, 2003) e este eleva os níveis cerebrais de acetilcolina (DAS, 2001; DAS, 2008; FAVRELIERE *et al.*, 2003) e compete com o ômega 6 na via produtora de ácido aracdônico (DAS, 2008; RUEL *et al.*, 2008). Desse modo, o uso

combinado dessas duas substâncias pode agir nas vias aferente e eferente da audição, promovendo melhora do zumbido.

1.1 Objetivo

Avaliar o uso do ômega 3 em associação ao ácido fólico, para o tratamento do zumbido.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos 20 anos, o entendimento sobre os mecanismos relacionados ao zumbido apresentou importante evolução. Grande parte desse conhecimento derivou de estudos de neuroimagem em humanos (LANGGUTH *et al.*, 2007) e de estudos de neurofisiologia em animais. Atualmente, há considerável número de publicações sobre onde e como agem vários fatores indutores de zumbido.

O zumbido, referido frequentemente como um “barulho no ouvido”, tem sido interpretado como um problema específico desse órgão. Contudo, há evidências de que os mecanismos relacionados ao zumbido podem se desenvolver não somente na periferia, como também nas vias centrais. Exemplo disso é a maioria de pacientes que, após terem cirurgicamente interrompido o fluxo de sinais do nervo auditivo para o cérebro, persistem com a queixa (HOUSE; BRACKMAN, 1982) ou relatam piora do sintoma. Outros referem, após a retirada cirúrgica de tumores do VIII par, o surgimento do problema (BERLINER, 1992; FAHY; NIKOLOPOULOUS; O'DONOGHUE, 2002; HOUSE; BRACKMAN, 1982). Tais fatos indicam o sistema auditivo central como importante fonte geradora de zumbido, ainda que não se duvide de que, na maioria dos casos, a participação de traumas em vias periféricas seja o ponto de origem para o início do processo, pois estudos também revelam que, em pacientes com zumbido, a ressecção do nervo auditivo pode abolir a queixa (HOUSE; BRACKMAN, 1982). Nos últimos anos as pesquisas têm se concentrado nas vias auditivas centrais (ARNOLD *et al.*, 1996; MUHLNICKEL *et al.*, 1998).

O zumbido pode ser correlacionado a alguns fenômenos no sistema auditivo, induzidos por ação de diversos agentes, sendo os mais comuns: a geração de atividade neuronal espontânea, a geração de disparos sincrônicos e de disparos em explosão. O aumento crônico de atividade espontânea pode ser observado no núcleo coclear dorsal (BROZOSKI; CIOBANU; BAUER, 2007; FINLAYSON; KALTENBACH, 2009; IMIG; DURHAM, 2005; KALTENBACH; AFMAN, 2000; KALTENBACH *et al.*, 1998; SHORE *et al.*, 2008; ZHANG; KALTENBACH, 2008; ZHENG *et al.*, 2007), no colículo inferior (BAUER *et al.*, 2008; BROZOSKI; CIOBANU; BAUER, 2007; DONG *et al.*, 2009; GERKEN;

SAUNDERS; PAUL, 1984; KWON *et al.*, 1999; MA; HIDAKA; MAY, 2006; MULDER; ROBERTSON, 2009; SALVI; WANG; DING, 2000) e no córtex auditivo (EGGERMONT; KOMIYA, 2000; KOMIYA; EGGERMONT, 2000; MAHLKE; WALLHÄUSSER-FRANKE, 2004; NORENA; EGGERMONT, 2006; SEKI; EGGERMONT, 2003) a partir da exposição a variadas substâncias usadas em estudos em animais (BROZOSKI; BAUER; CASPERY, 2002; GUITTON; DUDAI, 2007; HEFFNER; HARRINGTON, 2002; JASTREBOFF *et al.*, 1988; KALTENBACH *et al.*, 2004; RÜTTIGER *et al.*, 2003; TAN *et al.*, 2007; TURNER *et al.*, 2006; ZHENT *et al.*, 2007) e de observação em humanos (CHEN; JASTREBOFF, 1995; EGGERMONT; KENMOCHI, 1998; JASTREBOFF; SASAKI, 1986; KALTENBACH *et al.*, 2002; MANABE; SAITO; SAITO, 1997; MELAMED *et al.*, 2000; WALLHÄUSSER-FRANKE *et al.*, 2003). O aumento crônico de disparos em explosão tem sido verificado, após exposição a ruído, no nervo auditivo (LIBERMAN; KIANG, 1978) e no núcleo coclear dorsal (FINLAYSON; KALTENBACH, 2009) e, após exposição a ruído e ao salicilato, no colículo inferior. A sincronicidade de disparos (considerada um correlato neuronal do zumbido) (EGGERMONT, 2007; EGGERMONT; ROBERTS, 2004) pode ser detectada no colículo inferior após a exposição a ruído (BAUER *et al.*, 2008) e no córtex auditivo após exposição a ruído e após a administração de quinino (NORENA; EGGERMONT 2006; OCHI; EGGERMENT, 1997; SEKI; EGGERMONT, 2003).

Também a plasticidade neuronal está envolvida em várias formas de zumbido (BARTELS; STAAL; ALBERS, 2007; HENRY; DENNIS; SCHECHTER, 2005; PLEWNIA; BARTELS; GERLOF, 2003; SAUNDERS, 2007; ZHOU; SHORE, 2004). Trata-se de uma propriedade do sistema nervoso em alterar sua forma de funcionamento. Pode ser desencadeada por experiências sensoriais (como a falta de estímulos ou o excesso deles), por traumatismos de diversas origens (MØLLER, 2006), bem como por processos intrínsecos de origem inflamatória. Outro mecanismo que pode relacionar-se ao surgimento do zumbido é o aumento da excitabilidade dos neurônios devido a alterações de propriedades intrínsecas de suas membranas (HOUSE; BRACKMAN, 1982; ZHOU; SHORE, 2004).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório tanto na cóclea como nas vias centrais da audição (FIGUEIREDO *et al.*, 2008). Estudos têm

proposto que seu excesso na fenda sináptica esteja envolvido na geração e na manutenção do zumbido a partir de um processo conhecido como excitotoxicidade (PUJOL *et al.*, 1993). Existem vários tipos de receptores para o glutamato, sendo os receptores ionotrópicos alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionico (AMPA) e o NMDA os de mais relevância (PUJOL *et al.*, 1993). Em condições fisiológicas, os receptores AMPA são os mais importantes, porém, após a indução de zumbido, os NMDAs assumem esse papel (GUITTON *et al.*, 2003). Em modelos animais, uma sobre-expressão desses últimos receptores tem sido demonstrada (ZHENG *et al.*, 2006). Supõem-se que, em condições potencialmente causadoras de zumbido, como a exposição a ruído, ocorra excessiva liberação de glutamato na fenda sináptica entre as células ciliadas e os terminais nervosos do nervo auditivo, o que leva à sobre-expressão de receptores NMDA, que, secundariamente, promove edema e ruptura neuronal pela excessiva entrada de cálcio e água nas células. Essa sobre-expressão dos receptores NMDA também aumenta a sensibilidade neuronal ao glutamato, perpetuando o ciclo (GUITTON *et al.*, 2003; PUJOL *et al.*, 2003). Desse modo, esse mecanismo explica o desenvolvimento de zumbido, mesmo sem a ocorrência de um processo de deaferentação (MULY; GROS; POTASHNER, 2004).

Em 1997, em estudo randomizado, foi proposto o uso da caroverina (inibidor NMDA não seletivo) como tratamento para o zumbido (DENK *et al.*, 1997). Resultados positivos foram obtidos. Contudo, em estudo subsequente utilizando-se o mesmo protocolo, os resultados não puderam ser replicados (DOMEISEN; HOTZ; HAUSLER, 1998).

A memantina, droga aprovada para o tratamento da doença de Alzheimer, um antagonista NMDA voltagem-dependente, falhou em tentativas de controlar o zumbido, tanto em estudos com animais (LOBARINAS *et al.*, 2006) como em trabalho duplo-cego, randomizado, realizado em humanos (FIGUEIREDO *et al.*, 2008).

O acamprosato, droga aprovada para tratamento de alcoolismo com ação bloqueadora dos receptores NMDA e agonista do GABA, em estudo duplo-cego contra placebo, mostrou significativa redução do zumbido (AZEVEDO; FIGUEIREDO, 2007).

O neramexano, um antagonista NMDA não competitivo e voltagem-dependente, após demonstrar resultados positivos em avaliação fase II (ALTHAUS *et al.*, 2009), está atualmente sendo avaliado em fase III em pesquisa multicêntrica, para determinar sua eficácia, segurança e tolerabilidade no tratamento do zumbido, pela *Merz Pharmaceuticals*. O AM 101, outro antagonista NMDA, de aplicação tópica sobre a janela redonda, encontra-se em fase II de avaliação para o tratamento de zumbido com até três meses de evolução.

Ácidos graxos são orgânicos, de moléculas lineares que podem ter quatro a 22 carbonos em sua estrutura. São classificados como saturados (sem dupla ligação), monossaturados (com uma dupla ligação) e polinsaturados (com duas ou mais duplas ligações). Com exceção dos ácidos graxos monoinsaturados, que podem ser formados a partir dos saturados, os ácidos graxos polinsaturados (PUFA) não podem ser produzidos endogenamente pelos seres humanos, sendo oriundos apenas da dieta (ARTS; ACKMAN; HOLUB, 2001). A nomenclatura ômega é definida segundo a numeração do carbono associado à primeira dupla ligação (3º, 6º ou 9º), a partir do radical metila. Essa classificação implica características estruturais e funcionais desses ácidos graxos. Os principais representantes dos ácidos graxos polinsaturados são o ácido aracdônico (AA), derivado do ômega 6, o ácido docosa-hexaenoico (DHA) e o ácido eicosapentanoico (EPA) derivados do ômega 3.

Os PUFAs compõem cerca de 20% do peso seco do cérebro, desempenhando papel crítico tanto em seu desenvolvimento como em seu funcionamento (BELTZ *et al.*, 2007; CONNOR, 2000; NEURINGER; ANDERSON; CONNOR, 1988).

O AA, conforme demonstrado em inovador trabalho do grupo de Montpellier (França), aumenta o influxo de cálcio e os efeitos excitatórios neurais dos receptores NMDA nos neurônios do gânglio espiral, aumentando sua resposta ao glutamato (RUEL *et al.*, 2008). O AA parece também estar envolvido em eventos pós-sinápticos, agindo como um mensageiro retrógrado, causando aumento na liberação de glutamato e, assim, induzindo potenciação de longa duração (evento básico na formação de memória) (BARBOUR *et al.*, 1989); WILLIAMS *et al.*, 1989). O AA inibe a recaptação de glutamato na fenda

sináptica, favorecendo a neurotoxicidade (BARBOUR *et al.*, 1989; VOLTERRA *et al.*, 1992).

Estudos registraram que o metabolismo dos EPA E DHA está envolvido no desenvolvimento de desordens psiquiátricas (HALLAHAN; GARLAND, 2005; HIBBELN; FERGUON; BLASBALG, 2006) e que o ômega 3 modula a função neuronal, incluindo a neurotransmissão, a fluidez da membrana e o canais iônicos (DAS, 2008). Em publicação de 2005, demonstrou-se que o DHA apresenta efeito inibitório sobre a ação do glutamato (BERRY *et al.*, 2005). A liberação de maiores quantidades de AA em relação ao DHA pode causar dano neuronal no processo de excitotoxicidade induzido pelo glutamato (RAMADAN *et al.*, 2010).

O ácido fólico aumenta as concentrações de ômega 3 (DAS, 2008; PITA; DELGADO, 2000) e este eleva os níveis cerebrais de acetilcolina (DAS, 2001; DAS, 2008; FAVRELIERE *et al.*, 2003; VANNUCHI; PEPEU, 1987) e compete com o ômega 6 na via produtora de ácido aracdônico (RUEL *et al.*, 2008).

Até a data desta revisão de literatura não foram encontrados artigos que tenham avaliado o emprego de ômega 3 e ácido fólico no tratamento do zumbido.

3 SUJEITOS E MÉTODO

Entre fevereiro e agosto de 2009, 15 pacientes com idades variando entre 18 e 75 anos, que se apresentaram para consulta no Ambulatório de Zumbido do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais tendo o zumbido como queixa principal, foram incluídos no estudo.

O cálculo do tamanho da amostra, relacionada à redução esperada (20 pontos, com desvios-padrão de 18, 19 e 20) no *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), é apresentado na TAB. 1. Considerando poder de 80% e desvio-padrão de 19, a amostra deveria ser de 14 sujeitos. Em negrito, estão destacadas as situações satisfeitas pela amostra de 15 pacientes.

TABELA 1 - Tamanho amostral relacionado à redução esperada de 20 pontos no THI com desvios-padrão de 18, 19 e 20

Poder	Diferença=20 (THI)		
	Dp=18	Dp=19	Dp=20
0,70	10	11	13
0,75	11	12	14
0,80	13	14	16
0,85	15	16	18
0,90	17	19	22

Dp = desvio-padrão.

Os critérios de exclusão dos indivíduos foram zumbido objetivo, doenças das orelhas externa e média, desordens da articulação temporomandibular, doença de base que pudesse receber tratamento específico, uso de drogas ou outros métodos de tratamento para o zumbido no período do estudo e nos três meses anteriores e uso regular de drogas com ação no sistema nervoso central nos seis últimos meses. Zumbido inconstante ou com início há menos de três meses e zumbido considerado ligeiro (menos de 16 pontos no THI) também não foram incluídos.

Os pacientes foram submetidos a consulta otorrinolaringológica, exame físico e audiometria de tom puro, audiometria vocal (audiômetro Interacoustics AD 229[®]) e impedanciometria (impedanciômetro Interacoustics AZ 7[®]). Todos foram identificados por ficha individual e foram previamente submetidos à propedêutica necessária para se diagnosticar doença de base responsável pela queixa. Receberam informações detalhadas sobre o estudo, bem como alternativas de tratamento frente às drogas propostas no mesmo. Após esclarecimento de todas as suas dúvidas, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

Os pacientes participantes receberam, por via oral, dose única diária de 5 mg de ácido fólico (Marjan Farma[®]) e doses de 2 g de ômega 3 (EPA - 360 mg e DHA - 240 mg), três vezes ao dia, pelo período de três meses (Rexall Sundown, Inc. [®]).

Os 15 pacientes foram acompanhados por 16 semanas, sendo a última semana dedicada ao controle de segurança, com o total de 89 medições.

Este estudo apresenta duas variáveis respostas quantitativas: THI (NEWMAN; JACOBSON; SPITZER, 1996; NEWMAN; SANDRIDGE; BOLEK, 2008; SCHMIDT *et al.*, 2006) e CGI-I (GUY, 1987).

Os resultados descritivos foram obtidos com base na frequência e porcentagens das características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) de todas as variáveis quantitativas do estudo.

Para a descrição das variáveis respostas ao longo do tempo, foram feitos gráficos de perfil e perfil com alisamento.

A gravidade do zumbido foi avaliada a partir do THI em sua versão para o português brasileiro (ANEXO A), nas semanas 0, 2, 4, 8, 12 (PAULA *et al.*, 2005) e sua redução do THI foi calculada realizando-se a diferença entre a última semana acompanhada e a medida basal. Os pacientes também atribuíram nota à evolução do zumbido conforme sua percepção da queixa ao longo do tratamento, referida como CGI-I (ANEXO B), nas semanas 2, 4, 8, 12. Foi utilizado o questionário *Beck Depression Inventory* (BDI), versão para o português brasileiro (BECK *et al.*, 1961) (ANEXO C), para avaliar o impacto da depressão nesse momento de vida dos pacientes, com o objetivo de se

verificar possível interferência desse fator (se presente) na análise dos resultados.

Em todas as visitas os pacientes foram questionados sobre possível ocorrência de eventos adversos.

A redução do THI foi comparada com as covariáveis sexo e lateralidade a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste exato de Fisher, uma vez que em todas as comparações pelo menos uma frequência esperada foi inferior a cinco. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR). É importante ressaltar que a OR só deve ser interpretada quando há diferença com significância estatística e só é calculada quando todas as caselas são diferentes de zero.

Na comparação da redução do THI com a idade, tempo de zumbido, BDI quantitativo e THI inicial, foi utilizado o teste t-Student quando as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) foram atendidas. Caso contrário, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A suposição de normalidade foi verificada a partir do teste Shapiro-Wilk e de homocedasticidade (homogeneidade entre as variâncias) pelo teste de Levene.

A medida inicial do THI e a última medida foram tratadas como amostras pareadas (medidas no mesmo paciente) e foram comparadas utilizando-se o teste t pareado, uma vez que a suposição de normalidade não foi violada (verificada por meio do teste Shapiro-Wilk).

Por se tratar de dados longitudinais, as análises univariadas basearam-se em modelos preliminares que tentaram explicar o comportamento de cada uma das variáveis respostas em função do momento, ou seja, as medições de cada uma das covariáveis separadamente. Foram ajustados modelos de regressão linear com efeitos aleatórios. Nesses tipos de modelo, assume-se que a variável resposta é uma função linear das variáveis explicativas com coeficientes de regressão que variam entre indivíduos (MOLENBERGHS; VERBEKE, 2005).

De posse da análise univariada realizada na etapa anterior, foram ajustados os modelos multivariados. O critério adotado para a inclusão no modelo inicial foi possuir valor- $p \leq 0,25$ na análise univariada. O primeiro passo foi ajustar um modelo inicial com todas essas covariáveis. Aquelas que

possuíam valor- $p \leq 0,05$ permaneceram para, a seguir, investigar-se se elas, conjuntamente, eram significativas. Posteriormente, tentou-se a inclusão daquelas que saíram no primeiro passo. Adotando o mesmo critério, foram realizadas etapas com entrada e saída de covariáveis até que restassem somente aquelas com valor de $p \leq 0,05$, indicando que elas apresentavam associação com significância estatística e independente.

As análises foram feitas no *software* R (CHAMBERS, 2008).

4 RESULTADOS

Dos 15 pacientes incluídos no estudo, nenhum retirou seu consentimento ou foi excluído durante o processo. Também nenhum referiu qualquer evento adverso.

4.1 Análise descritiva das variáveis fixas

A TAB. 2 apresenta a descrição da amostra conforme gênero e lateralidade do zumbido. Essas covariáveis são consideradas fixas, pois foram medidas uma única vez e não mudam ao longo do tempo. Observou-se mais frequência de pessoas do gênero masculino e que apresentavam zumbido em ambos os ouvidos. As estatísticas descritivas das variáveis fixas idade dos pacientes e tempo de duração do zumbido são apresentadas na TAB. 3.

TABELA 2 - Descrição da amostra segundo gênero, lateralidade do zumbido e total de pacientes realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Variável	Frequência	
	n	%
Gênero		
Masculino	10	66,7
Feminino	5	33,3
Lateralidade		
Bilateral	11	73,3
Unilateral	4	26,7
Total de pacientes	15	100,0

n = número de pacientes.

TABELA 3 - Descrição da idade e tempo de duração do zumbido dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Variáveis	n	Média	D.P.	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (anos)	15	52,1	13,1	22,0	69,0	55,0
Tempo de zumbido (meses)	15	98,9	90,1	13,0	276,0	72,0

n = número de pacientes DP = desvio-padrão.

4.2 Análise descritiva do BDI

A descrição do BDI (covariável dependente do tempo) estratificada por cada uma das medições realizadas é apresentada na TAB. 4.

TABELA 4 - Descrição do BDI estratificado em cada uma das medições dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Variáveis	n	n*	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Basal	15	0	8,3	5,9	0,0	20,0	6,0
Semana 2	15	0	6,5	7,9	0,0	31,0	3,0
Semana 4	14	1	7,4	6,7	2,0	26,0	5,5
Semana 8	15	0	6,0	4,4	0,0	15,0	6,0
Semana 12	15	0	6,1	6,0	0,0	22,0	6,0
Semana 16	15	0	5,5	5,7	0,0	22,0	4,0

n* = dado faltante DP = desvio-padrão n = número de pacientes.

A TAB. 5 apresenta a variação de escores do BDI. Essa variação foi calculada considerando-se a diferença entre a última semana de acompanhamento e a primeira.

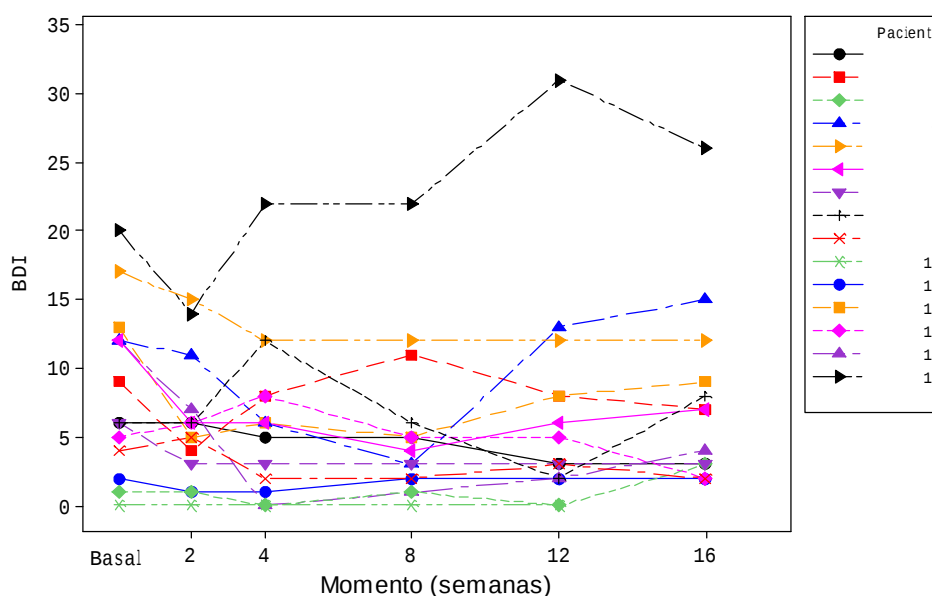
TABELA 5 - Variação de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Características	Tratamento ômega 3 + ácido fólico	
	n	%
BDI		
Redução		
Mínima (0 a 11 pontos)	11	73,3
Leve (12 a 19 pontos)	0	0,0
Moderada (20 a 35 pontos)	0	0,0
Grave (36 a 63 pontos)	0	0,0
Aumento	4	26,7
Sem informação	0	-

n = número de pacientes.

O GRÁF. 1 apresenta o perfil da variação de escores do BDI para cada um dos 15 pacientes, nas diversas medições realizadas para o tratamento com ômega 3 + ácido fólico.

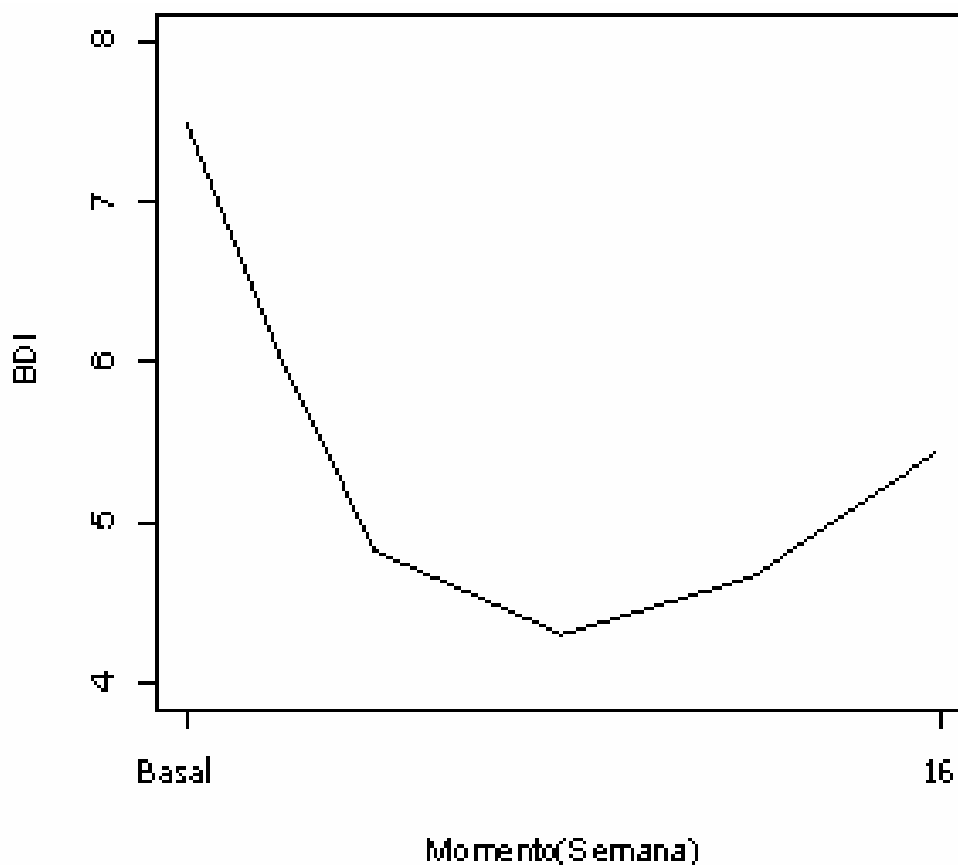
GRÁFICO 1 - Perfil da variação de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico



Houve aumento da pontuação do BDI em quatro pacientes (um com aumento de seis pontos, um com aumento de três pontos e dois com aumento de dois pontos).

O perfil com alisamento (perfil médio) é mostrado no GRÁF. 2. Nota-se que o BDI decresceu cerca de três unidades até a oitava semana, voltando a aumentar uma unidade até a 16ª semana. Esse comportamento de diminuição e crescimento demonstra a necessidade de incluir o momento quadrático no ajuste do modelo.

GRÁFICO 2 - Perfil com alisamento de escores do BDI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico



A partir do ajuste do modelo de regressão, constatou-se que o momento e o momento ao quadrado foram importantes para explicar a variação do BDI (TAB. 6).

TABELA 6 - Comparação do BDI em relação ao tempo dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%
Constante	7,71	1,5	<0,001	
Momento	-0,52	0,2	0,011	-0,90 a -0,12
Momento ²	0,03	0,01	0,014	0,01 a 0,05

IC = índice de confiança.

Isso significa que o BDI sofreu mudanças nos seus valores ao longo do tempo, como visualizado no GRÁF. 2.

4.3 Análise das variáveis respostas

O número de pacientes com informação para cada uma das variáveis respostas, por momento, é apresentado na TAB. 7.

TABELA 7 - Descrição do número de pacientes com informação para cada variável resposta por momento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Momento	Frequência	
	Ômega 3 + ácido fólico	
	THI	CGI-I
Basal	15	0
Semana 2	15	15
Semana 4	15	15
Semana 8	15	15
Semana 12	15	15
Semana 16	0	0

4.3.1 Análise do THI

O GRÁF. 3 mostra o perfil de comportamento do THI para cada um dos 15 pacientes nas diversas medições realizadas. O perfil com alisamento (perfil médio) encontra-se no GRÁF. 4. Nota-se que o THI decresceu aproximadamente 12 unidades, sendo que até a quarta semana decresceu aproximadamente seis unidades e da quarta até a 12ª semana decresceu as outras seis unidades.

GRÁFICO 3 - Perfil da variação de escores do THI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

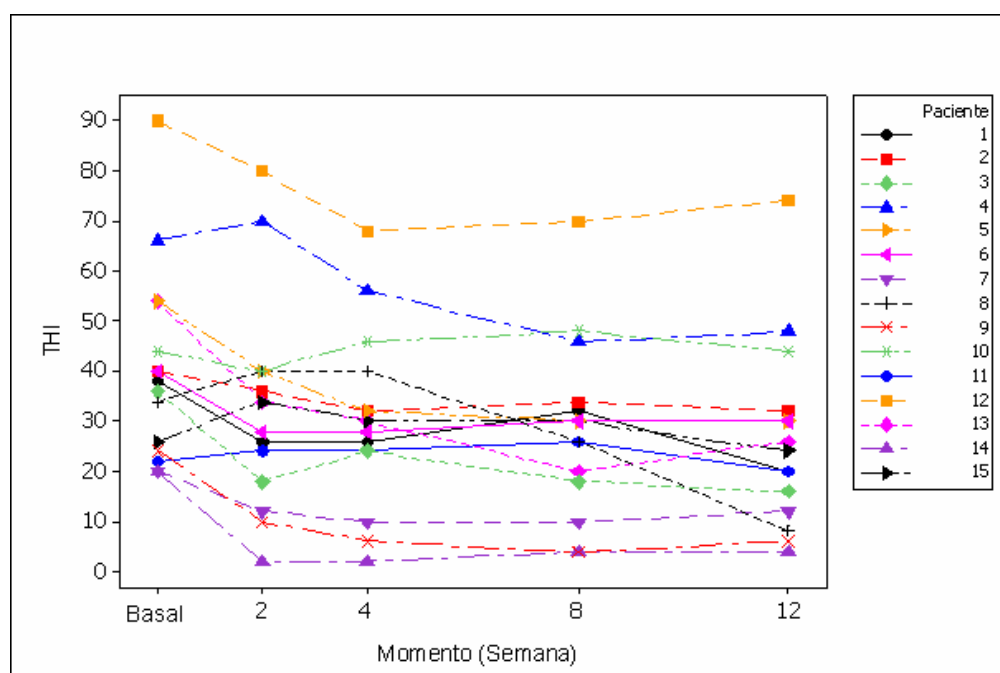
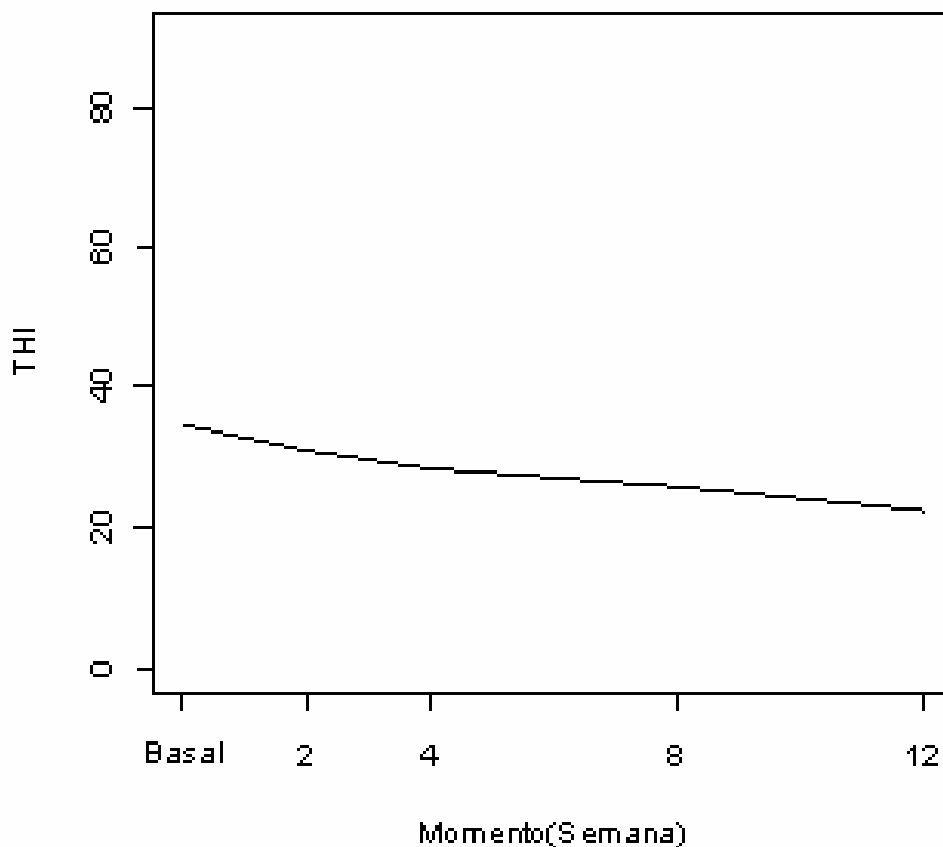


GRÁFICO 4 - Perfil com alisamento de escores do THI dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico



O THI por medição é descrito na TAB. 8. No momento inicial (basal), apurou-se que os pacientes tinham, em média, THI igual a 40,5 e no último momento analisado (semana 12) a média de THI foi igual a 26,3. Essa diferença entre a medida inicial e a final tem significância estatística (vista pelo valor- $p < 0,001$ para o teste t - pareado), ou seja, houve redução de, em média, 14,2 unidades no THI, o que corresponde à queda de 35 % do valor inicial.

TABELA 8 - Descrição do THI por semana dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

THI	n	n*	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Basal	15	0	40,5	19,3	20,0	38,0	90,0
Semana 2	15	0	32,9	20,8	2,0	34,0	80,0
Semana 4	15	0	30,3	17,6	2,0	30,0	68,0
Semana 8	15	0	28,5	17,3	2,0	30,0	70,0
Semana 12	15	0	26,3	18,4	4,0	24,0	74,0

n* = dado faltante DP = desvio-padrão n = número de pacientes.

A TAB. 9 exibe a descrição do THI categorizado. Vale destacar que a redução descrita nessa tabela foi calculada por meio da diferença entre o escore do THI da última semana de acompanhamento e da primeira. Como o ponto de corte para o THI foi de 20 pontos, os pacientes foram agrupados da seguinte forma: a) quatro com redução igual ou acima de 20 (26,7%); b) 11 com redução inferior a 20 (63,3%). Cabe destacar que seis pacientes tiveram variação entre 10 e 19.

TABELA 9 - Frequência da redução do THI entre a última e a primeira semana de acompanhamento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

THI	Tratamento ômega 3 + ácido fólico	
	n	%
Redução		
1) < 10 pontos	5	33,3
Entre 10 e 19 pontos	6	40,0
≥ 20 pontos	4	26,7
2) < 20 pontos	11	63,3
≥ 20 pontos	4	26,7

n = número de pacientes.

As comparações entre a redução de escores do THI e o gênero e a lateralidade do zumbido dos pacientes podem ser conhecidas na TAB. 10. Não

se verificou diferença com significância estatística nessas comparações, ou seja, não houve associação entre o gênero e a lateralidade do zumbido e a redução de escores do THI considerando-se o ponto de corte de 20 pontos.

TABELA 10 - Comparação entre a redução de escores do THI com o gênero e lateralidade dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Tratamento: ômega 3 + ácido fólico	Redução do THI				Valor-p	OR	IC95%
	< 20						
	≥ 20 pontos		pontos				
	n	%	n	%			
Gênero							
Masculino	4	100,0	6	54,6	0,231 ¹	...	...
Feminino	0	0,0	5	45,4		1,0	
Lateralidade							
Bilateral	3	75,0	8	72,7	1,000 ¹	1,1	0,1 a 41,1
Unilateral	1	25,0	3	27,3		1,0	

1 - Teste Exato de Fisher. OR = *Odds Ratio*. IC = índice de confiança. n = número de pacientes.

As comparações de idade, tempo de zumbido, THI inicial e diferença entre a 16ª semana de acompanhamento do BDI e sua medida basal *versus* a redução do THI (com ponto de corte igual a 20 pontos) são apresentadas na TAB. 11. Observou-se que o tempo de zumbido daqueles que apresentaram redução superior a 20 pontos no THI foi mais longo do que o tempo de zumbido dos pacientes que apresentaram redução inferior a 20 pontos (valor-p = 0,018). Não se detectou diferença com significância estatística nas demais comparações, ou seja, não houve diferença entre a idade, THI inicial e diferença do BDI entre os pacientes que tiveram redução superior a 20 pontos no THI e aqueles que tiveram redução inferior a 20 pontos.

TABELA 11 - Comparação da redução do THI com idade, tempo de zumbido, diferença do momento final e inicial do BDI e THI inicial dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Tratamento: ômega 3 + ácido fólico	Redução do THI						Valor- p
	≥ 20 pontos			< 20 pontos			
	Média	Dp	Mediana	Média	DP	Mediana	
Idade (anos)	60,0	8,3	60,5	49,3	13	55,0	0,170 ¹
Tempo de zumbido	201,	89,	228,0	61,7	57	36,0	0,018²
THI inicial	44,5	11,	45,0	39,1	21	38,0	0,702 ¹
Diferença do BDI	1,0	3,6	0,5	1,6	3,	2,0	0,822 ¹

1: Teste t-student; 2: Mann-Whitney.

Dessa forma, os pacientes com significativa redução no THI (definido com ponto de corte de 20 pontos) exibiram mais tempo de zumbido, em média, 139,3 meses (201,0-61,7=139,3). Não houve diferença em relação ao gênero, lateralidade do zumbido, idade, THI inicial e diferença do BDI.

Os resultados da análise univariada para o THI são apresentados na TAB. 12. Diante de qualquer uma das covariáveis investigadas, o tempo (neste estudo representado por cada medição) foi um fator relacionado com a variação do THI. Na parte superior da tabela o valor-p é inferior a 0,001, indicando significância estatística. O coeficiente negativo significa que o THI diminuiu com o passar do tempo. Após constatar que o tempo estava associado à redução nos escores do THI, o próximo passo foi identificar características associadas a ele. Apenas o BDI influenciou o THI, pois apresentou valor-p igual a 0,002. Como o coeficiente foi positivo, tem-se que o aumento do BDI foi acompanhado pelo aumento do THI. Apurou-se, ainda, importante tendência à significância estatística (valor-p ≤0,10) de gênero e idade dos pacientes.

TABELA 12 - Análise univariada para THI com o tratamento ômega 3 + ácido fólico dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Covariável	Gênero	Lateralidade	Idade (anos)	Tempo de zumbido (meses)	BDI
Momento					
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	-1,012	-1,012	-1,012	-1,012	-0,923
IC 95%	-1,350 a -0,675	-1,350 a -0,675	-1,350 a -0,675	-1,350 a -0,675	-1,241 a -0,605
Parâmetros da covariável					
Muda c/ o tempo	Não	Não	Não	Não	Sim
Codificação	0, se feminino 1, se masculino	0, se bilateral 1, se unilateral	-	-	-
Valor - p	0,083	0,139	0,097	0,312	0,002
Coeficiente	-17,000	-15,690	-0,607	0,055	0,825
IC 95%	-34,711 a 0,711	-35,203 a 3,822	-1,272 a 0,058	-0,048 a 0,160	0,333 a 1,317

4.3.2 Análise do CGI-I

A FIG. 5 destaca o perfil do CGI-I para cada um dos 15 pacientes nas diversas medições realizadas. O perfil com alisamento (perfil médio) é referido na FIG. 6. Notou-se decréscimo de mais de 0,8 unidade.

GRÁFICO 5 - Perfil do CGI-I para cada paciente dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

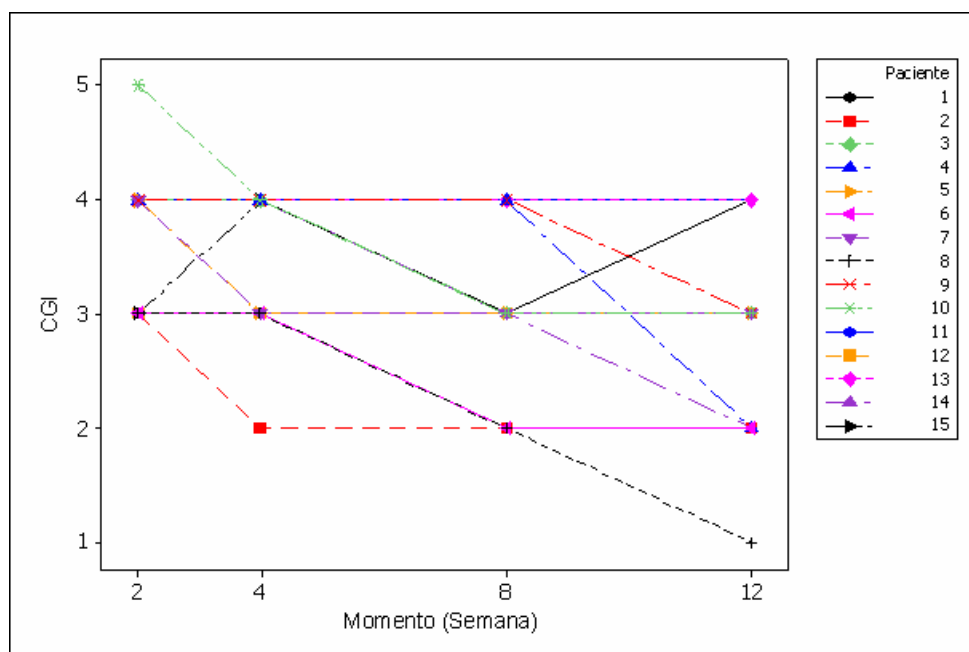
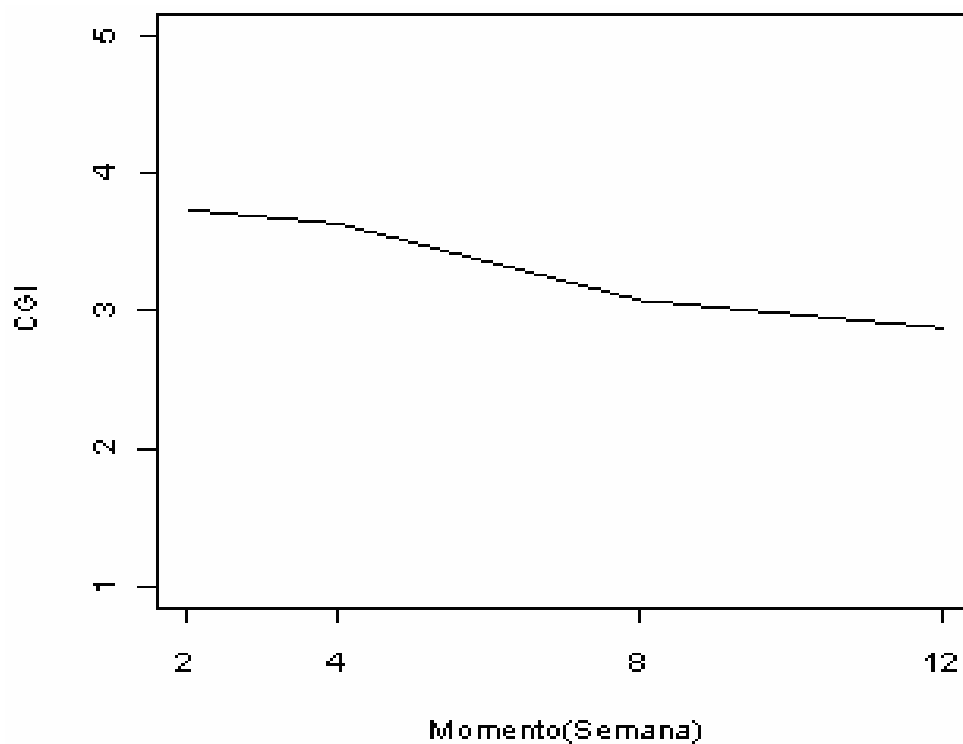


GRÁFICO 6 - Perfil com alisamento do CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico



A TAB. 13 apresenta a descrição do CGI-I. Foram duas classificações, destacadas pelos números 1) e 2).

TABELA 13 - Frequência do CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Características	Tratamento ômega 3 + ácido fólico	
	n	%
CGI-I		
1) Muito melhor	1	6,6
Melhor	4	26,7
Pouca coisa melhor	7	46,7
Na mesma	3	20,0
Um pouco pior	0	0,0
Muito pior	0	0,0
2) Melhor	12	80,0
Na mesma	3	20,0
Pior	0	0,0

n = número de pacientes.

Na TAB. 14 detecta-se apresenta-se a descrição da variável resposta CGI-I por momento.

TABELA 14 - Descrição do CGI-I por momento dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Variáveis	n	n*	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
CGI-I							
Semana 2	15	0	3,7	0,6	3,0	4,0	5,0
Semana 4	15	0	3,5	0,6	2,0	4,0	4,0
Semana 8	15	0	3,1	0,7	2,0	3,0	4,0
Semana 12	15	0	2,8	0,9	1,0	3,0	4,0

n = número de pacientes

n* = dado faltante.

Os resultados da análise univariada para o CGI-I são apresentados na TAB. 15. Na parte superior da tabela o valor-p inferior é igual a 0,001, indicando significância estatística. O coeficiente negativo indica que o CGI-I diminuiu com o passar do tempo. Nenhuma das características analisadas estava associada ao CGI-I, pois elas apresentaram valor-p $\geq 0,05$ (parte inferior da tabela - parâmetros da covariável). Assim, diante de qualquer uma das covariáveis em estudo, apenas o tempo foi um fator importante para explicar a variação do CGI-I.

TABELA 15 - Análise univariada para o CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Covariável	Gênero	Lateralidade	Idade (anos)	Tempo de zumbido (meses)	BDI
Momento					
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	-0,095	-0,095	-0,095	-0,095	-0,095
IC 95%	-0,126 a -0,065	-0,126 a -0,065	-0,126 a -0,065	-0,126 a -0,065	-0,127 a -0,064
Parâmetros da covariável					
Muda c/o tempo	Não	Não	Não	Não	Sim
Codificação	0, se feminino	0, se bilateral			-
	1, se masculino	1, se unilateral	-	-	
Valor - p	0,281	0,550	0,414	0,863	0,789
Coeficiente	0,350	0,210	-0,010	-0,0003	-0,005
IC 95%	-0,260 a 0,960	-0,461 a 0,882	-0,033 a 0,013	-0,004 a 0,004	-0,042 a 0,032

IC = índice de confiança.

A TAB. 16 apresenta os valores-p para os achados da análise para o CGI-I. O CGI-I reduziu-se com o passar do tempo (coeficiente negativo).

TABELA 16 - Valor-p dos achados para a variável resposta CGI-I dos 15 pacientes que realizaram o tratamento com ômega 3 + ácido fólico

Variáveis	Ômega 3 + ácido fólico
Tempo	-0,095 (<0,001)
Gênero	
Masculino	X
Lateralidade	
Unilateral	X
Idade	X
Tempo de zumbido	X
BDI	X

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, a partir da análise das variações do THI e do CGI-I, constatou-se que a associação do ômega 3 com o ácido fólico produziu resultados com significância estatística no tratamento de pacientes com zumbido neurossensorial.

Considerando-se como ponto de corte uma variação de 20 pontos no THI, obteve-se melhora em quatro pacientes, conforme TAB. 9.

Entretanto, em trabalho recente, demonstrou-se que reduções de 10 pontos no escore do THI podem ser consideradas clinicamente relevantes (NEWMAN; SANDRIDGE; BOLEK, 2008; ZEMAN *et al.*, 2011). Desse modo, ainda considerando os dados da TAB. 9, dos 15 pacientes, 10 estavam incluídos em escore de melhora, perfazendo o total de 66,7% da amostra.

Sabe-se que os EPA E DHA são particularmente importantes para o sistema nervoso. Pesquisas têm evidenciado que seu metabolismo está envolvido no desenvolvimento de desordens psiquiátricas (HALLAHAN; GARLAND, 2005; HIBBELN; FERGUN; BLASBALG, 2006) e que o uso do ômega 3 pode trazer benefícios para o tratamento de alterações do comportamento (HAMAZAKI *et al.*, 1996). Há comprovações de que o ômega 3 afeta os níveis de serotonina no líquido cérebro espinhal (ARGENTIERO; TAVOLATO, 1980; HIBBELN *et al.*, 1998) e há relatos de alteração nos níveis de ácidos graxos em pacientes com depressão (COLIN *et al.*, 2003; EDWARDS *et al.*, 1998; RANJEKAR *et al.*, 2003; SEVERUS; AHRENS; STOLL, 1999; SU *et al.*, 2003), bem como trabalhos demonstrando que pacientes com depressão parecem se beneficiar do uso de ômega 3 (ARVINDAKSHAN *et al.*, 2003; DE VRIESE; CHRISTOPHE; MAES, 2004; NEMETS; STAHL; BELMAKER, 2002; PARKER *et al.*, 2006). No entanto, conforme a TAB. 11, as variações no BDI não influenciaram a resposta dos pacientes avaliada pelo THI, enfraquecendo a hipótese de uma possível ação antidepressiva do ômega 3 ou do ácido fólico na melhora manifestada pelos pacientes deste estudo.

Considerando-se os resultados aferidos pelo CGI-I, houve melhora em 80% dos pacientes e nenhuma piora (TAB. 13). E em relação ao THI a evolução do BDI também não influenciou os resultados aferidos pelo CGI-I (TAB. 15).

Como visto anteriormente, a associação do ômega 3 com o ácido fólico pode agir em diferentes mecanismos envolvidos nos processos geradores e mantenedores do zumbido (ARGENTIERO; TAVOLATO, 1980; ARVINDAKSHAN *et al.*, 2003; BERRY *et al.*, 2005; DAS, 2001; DAS, 2008; DE VRIESE; CHRISTOPHE; MAES, 2004; FAVRELIERE *et al.*, 2003; HIBBELN *et al.*, 1998; NEMETS; STAHL; BELMAKER, 2002; PARKER *et al.*, 2006; VANNUCHI; PEPEU, 1987). O ômega 3, na medida em que compete com o ômega 6 pela enzima Δ^6 desaturase (DAS, 2008), reduz o metabolismo deste e, conseqüentemente, os níveis de AA, importante agente citado como causador de efeitos excitatórios neurais nos receptores NMDA (RUEL *et al.*, 2008) e em eventos pós-sinápticos, agindo como um mensageiro retrógrado, causador de aumento na liberação de glutamato (BARBOUR *et al.*, 1989; WIECH *et al.*, 2004). Sabe-se, ainda, que o DHA apresenta efeito inibitório sobre a ação do glutamato (BERRY *et al.*, 2005) e que a liberação de maiores quantidades de AA em relação ao DHA pode causar dano neuronal no processo de excitotoxicidade induzido pelo glutamato (RAMADAN *et al.*, 2010).

Tais ações podem justificar a melhora de pacientes portadores de zumbido com menos tempo de evolução, uma vez que, nestes, os processos de neuroplasticidade ainda não estão consolidados, pois, como a dor fantasma e a dor neuropática central, o zumbido, aqui definido como percepção auditiva fantasma, pertence a um grupo de fenômenos denominados desordens da plasticidade. E esses fenômenos acontecem quando a plasticidade neuronal é desencadeada, levando à ocorrência de efeitos indesejados (MØLLER, 2008). A privação de estímulos é sua principal causa (WANG *et al.*, 2009). Essas alterações plásticas podem modificar o processamento dos sons, gerar hiperatividade na via auditiva, causando zumbido, bem como promover o redirecionamento de sinais no sistema nervoso central, causando hiperacusia e desordens afetivas associadas (LEDoux, 1992; LOCKWOOD *et al.*, 1998; MØLLER, 2003). Várias situações indicam que ocorrem, centralmente, tanto perda de inibição quanto ganho na excitação com a privação de estímulos

auditivos. Há indícios de que esse aumento de expressão de sinapses excitatórias decorra de sobre-estimulação do sistema glutamatérgico nas vias auditivas centrais (CHANG *et al.*, 2003; ILLING; KRAUS; MEIDINGER, 2005; JIN *et al.*, 2006; KALTENBACH; ZHANG, 2007; MULY; GROS; POTASHNER, 2004; RUBIO, 2006; SUNEJA; POTASHNER; BENSON, 2000; WHITING; MOISEFF; RUBIO, 2009) e por recuperação predominante, frente a traumas, das sinapses excitatórias, sinalizando reorganização de conexões sinápticas, que favorecem a excitação (KIM *et al.*, 2004).

Todavia, neste estudo, o tempo de zumbido dos pacientes com redução superior a 20 pontos no THI foi maior do que o tempo de zumbido dos que tinham redução inferior a 20 pontos (valor-p = 0,018), o que diverge do encontrado em outras publicações no que se refere à resposta a tratamento e duração do zumbido (TYLER *et al.*, 2007). Como explicar, então, tal fato, uma vez que também já se demonstrou que o emprego de inibidores de receptores NMDA na dor crônica (análogo do zumbido) não se mostrou efetivo (WIECH *et al.*, 2004)?

Ações do ômega 3 modulando a função neuronal, incluindo a neurotransmissão, a fluidez da membrana e os canais iônicos (DAS, 2008), bem como o aumento na liberação de acetilcolina (DAS, 2001; DAS, 2008; FAVRELIERE *et al.*, 2003; VANNUCHI; PEPEU, 1987), importante neurotransmissor da via eferente da audição (FÁVERO *et al.*, 2003), podem justificar o aparente paradoxo. Além disso, outro mecanismo que pode relacionar-se ao surgimento e à persistência do zumbido é o aumento da excitabilidade dos neurônios devido a alterações de propriedades intrínsecas de suas membranas (HOLT *et al.*, 2006; ZHOU; SHORE, 2004).

Em trabalho da Universidade de Harvard (XIAO; LI, 1999) e reavaliação em recente artigo de revisão (TAHA; BURNHAM; AUVIN, 2010), ações anticonvulsivantes do EPA e DHA foram descritas. Desse modo, esses vários mecanismos agindo em conjunto podem ensejar a ocorrência de melhora em pacientes com zumbido, mesmo após decorrido espaço de tempo suficiente para o desenvolvimento de desordens da plasticidade.

Este trabalho, inédito até onde se saiba, apresenta sugestão de tratamento farmacológico que se mostrou segura, altamente tolerável e com índices de melhora consideráveis, abrindo portas para novas possibilidades na

abordagem a pacientes com zumbido. Em estudos posteriores, a abordagem proposta deverá ser analisada em prospecção duplo-cega, contraplacebo.

6 CONCLUSÃO

O uso do ômega 3 em associação ao ácido fólico para o tratamento do zumbido neurossensorial mostrou-se proposta eficaz, segura e altamente tolerável.

REFERÊNCIAS

ALTHAUS, M. Clinical development of new drugs for the treatment of tinnitus using the example of Neramexane. *In: Abstract for the 3rd meeting of the Tinnitus Research Initiative*, Stresa, Italy, 2009.

ARGENTIERO, V.; TAVOLATO, B. Dopamine (DA) and serotonin metabolic levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in Alzheimer's presenile dementia under basic conditions and after stimulation with cerebral cortex phospholipids (BC-PL). **J Neurol**, v. 224, p. 53-58, 1980.

ARNOLD, W. *et al.* Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a pet study with [18F] deoxyglucose. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 58, p. 195-9, 1996.

ARTS, M.T.; ACKMAN, R.G.; HOLUB, B.J. Essential fatty acids in aquatic ecosystems: a crucial link between diet and human health and evolution. **Can J Fish Aquat Sci**, v. 58, p. 122-137, 2001.

ARVINDAKSHAN, M. *et al.* Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia, **Schizophr Res**, v. 62, p. 195-204, 2003.

AXELSSON, A.; RINGDAHL, A. Tinnitus: a study of its prevalence and characteristics. **Br J Audiol**, v. 23., p. 53-62, 1989.

AZEVEDO, A.A.; FIGUEIREDO, R.R. Treatment of tinnitus with acamprosate. **Prog Brain Res**, v. 166, p. 273-7, 2007.

BARBOUR, B. *et al.* Arachidonic acid induces a prolonged inhibition of glutamate uptake into glial cells. **Nature**, v. 342, p. 918-920, 1989.

BARTELS, H.; STAAL, M.J.; ALBERS, F.W. Tinnitus and Neural plasticity of the brain. **Otol Neurotol**, v. 28, p.178-84, 2007.

BAUER, C.A. *et al.* Tinnitus and inferior colliculus activity in chinchillas related to three distinct patterns of cochlear trauma. **J Neurosci Res**, v. 86, p. 2564-78, 2008.

BECK, A.T. *et al.* An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, p. 561-71, 1961.

BELTZ, B.S. *et al.* Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. **Neurosci Lett**, v. 41, p. 154-158, 2007.

BERLINER, K.I. *et al.* Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. **Am J Otol**, v. 13, p. 13-17, 1992.

BERRY, C.B. *et al.* Differential modulation of the glutamate transporters GLT1, GLAST and EAAC1 by docosahexaenoic acid. **Brain Res**, v. 1037, p. 123-133, 2005.

BIASSONI, E.C. *et al.* Recreational noise exposure and its effects on the hearing of adolescents. Part II: development of hearing disorders. **Int J Audiol**, v. 44, n. 2, p. 74-85, 2005.

BONFILS, P.; PUEL, J.L. Synapses cochléaires et acouphènes. *In*: MEYER, B. *et al.* **Acouphènes et hyperacusie**. Société Française d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2001. p. 96-106.

BROZOSKI, T.J.; BAUER, C.A.; CASPERY, D.M. Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. **J Neurosci**, v. 22, p. 2383-2390, 2002.

BROZOSKI, T.J.; CIOBANU, L.; BAUER, C.A. Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). **Hearing Res**, v. 228, p. 168-179, 2007.

CHAMBERS, J. M. **Software for data analysis: programming with R** (Statistics and Computing). Springer, 2008, XIV. p. 498.

CHANG, H. *et al.* Effects of acoustic trauma on dorsal cochlear nucleus neuron activity in slices. **Hearing Res**, v. 164, p. 59-68, 2002.

CHEN, G.D.; JASTREBOFF, P.J. Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. **Hearing Res**, v. 82, p. 158-178, 1995.

COLIN, A. *et al.* Lipids, depression, and suicide, **Encephale**, v. 29, p. 49-58, 2003.

CONNOR, W.E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. **Am J Clin Nutr**, v. 71 (Suppl. 1), p. 171S-175S, 2000.

CRONLEIN, T. *et al.* Tinnitus and insomnia. **Prog Brain Res**, v. 166, p. 227-33, 2007.

CUNHA, N.T.; PUEL, J.L. Zumbidos, presente e futuro da investigação à aplicação clínica. 2005. *In*: **Fórum de Otoneurologia, Associação Portuguesa de Otoneurologia**, Disponível em www.otoneuro.pt/forum13.htm (3 of 3)26-03-2005. Acesso em: julho de 2011.

DAS, U.D. Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease: But how and why? **Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids**, v. 78, p. 11-19, 2008.

DAS, U.N. The brain–lipid–heart connection. **Nutrition**, p. 17260-263, 2001.

DE VRIESE, S.R. CHRISTOPHE, A.B.; MAES, M. In humans, the seasonal variation in poly-unsaturated fatty acids is related to the seasonal variation in violent suicide and serotonergic markers of violent suicide. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 7, p. 13–18, 2004.

DENK, D.M. *et al.* Caroverine in tinnitus treatment. A placebo-controlled blind study. **Acta Otolaryngol**, v. 117, p. 827-30, 1997.

DOMEISEN, H.; HOTZ, M.A.; HAUSLER, R. Caroverine in tinnitus treatment. **Acta Otolaryngol**, v. 118, p. 606-8, Jul 1998.

DONG, S. *et al.* Changes in neuronal activity and gene expression in guinea-pig auditory brainstem after unilateral partial hearing loss. **Neuroscience**, v. 159, p. 1164-1174, 2009.

EDWARDS, R. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. **J Affect disord**, v. 48, p. 149-155, 1998.

EGGERMONT, J.J.; KENMOCHI, M. Salicylate and quinine selectively increase spontaneous firing rates in secondary auditory cortex. **Hearing Res**, v. 117, p. 149-160, 1998.

EGGERMONT, J.J.; KOMIYA, H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. **Hearing Res**, v. 142, p. 89-101, 2000.

EGGERMONT, J.J. Pathophysiology of tinnitus. **Prog Brain Res**, v. 166, p. 19-35, 2007.

EGGERMONT, J.J.; ROBERTS, L.E. The neuroscience of tinnitus. **Trends Neurosci**, v. 27, p. 676-682, 2004.

FAHY, C.; NIKOLOPOULOUS, T.P.; O'DONOGHUE, G.M. Acousticneuroma surgery and tinnitus. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 259, p. 299-301, 2002.

FÁVERO, M.L. *et al.* A função do trato olivococlear medial em indivíduos com zumbido. **Arq Otorrinolaringol**, v. 7, p. 265-70, 2003.

FAVRELIERE, S. *et al.* DHA-enriched phospholipid diets modulate age-related alterations in rat hippocampus. **Neurobiol. Aging**, v. 24, p. 233-243, 2003.

FIGUEIREDO, R.R. *et al.* Tinnitus treatmet with memantine. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 138, p. 492- 6, 2008.

FINLAYSON, P.G.; KALTENBACH, J.A. Alterationsin the spontaneous discharge patterns of single units in the dorsal cochlear nucleus following intense sound exposure. **Hearing Res**, v. 256, p.104-117, 2009.

GERKEN, G.M.; SAUNDERS, S.S.; PAUL, R.E. Hypersensitivity to electrical stimulation of auditory nuclei follows hearing loss in cats. **Hearing Res**, v. 13, p. 249-259, 1984.

GUITTON, M.J.; DUDAI, Y. Blockade of cochlear NMDA receptors prevents long-term tinnitus during a brief consolidation window after acoustic trauma. **Neural Plast**, p. 809-04, 2007.

GUITTON, M.J. *et al.* Salicylat induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. **J Neurosci**, v. 23, p. 3944-52, 2003.

GUY, W. Clinical Global Impression. **ECDEU Assesment Manual for Psycopharmacology**, revised National Institute of Mental Health, Rockville, Md. 1976.

HALLAHAN, B.; GARLAND, M.R. Essential fatty acids and mental health. **Br J Psychiatry**, v. 186, p. 275-277, 2005.

HAMAZAKI, T. *et al.* The effect of docosaheaxaenoic acid on aggression in young adults: a placebo-controlled double-blind study. **J Clin Invest**, v. 97, p. 1129-1133, 1996.

HEFFNER, H.E.; HARRINGTON, I.A. Tinnitus in hamsters following exposure to intense sound. **Hearing Res**, v. 170, p. 83-95, 2002.

HENRY J.A.; DENNIS, K.C.; SCHECHTER, M.A. General review of tinnitus: prevalence, mechanics, effects, and management. **J Speech Lang Hearing Res**, v. 48, p. 1204-35, 2005.

HIBBELN, J.R. *et al.* A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. **Biol Psychiatry**, v. 44, p. 243-249, 1998.

HIBBELN, J.R.; FERGUON, T.A.; BLASBALG, T.L. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. **Int Rev Psychiatry**, v. 18, p. 107-18, 2006.

HIRAYAMA, K.B.; SPERIDIÃO, P.G.L.; FAGUNDES NETO, U. Ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa. **The Eletronic J Ped Gastroenterol, Nut and Liver Dis**, v. 10 n. 3, sep., 2006. Disponível em: <<http://www.e-gastroped.com.br/sep06/acidosgraxos.htm>>. Acesso em: dezembro de 2011.

HOLT, A.G. *et al.* Deafness associated changes in expression of two-pore domain potassium channels in the rat cochlear nucleus. **Hearing Res**, v. 216-217, p. 146-153, 2006.

HOUSE, J.W.; BRACKMAN, D.E. Tinnitus: surgical treatment. *In*: EVERED, D.; LAWRENSON, G. (eds). **Tinnitus Ciba Found Symp 85**. London: Pitman, 1982. p. 204-216.

ILLING, R.B.; KRAUS, K.S.; MEIDINGER, M.A. Reconnecting neuronal networks in the auditory brainstem following unilateral deafening. **Hearing Res**, v. 206, p. 185-199, 2005.

IMIG, T.J.; DURHAM, D. Effect of unilateral noise exposure on the tonotopic distribution of spontaneous activity in the cochlear nucleus and inferior colliculus in the cortically intact and decorticate rat. **J Comp Neurol**, v. 490, p. 391-413, 2005.

JASTREBOFF, P.J. *et al.* Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus. **Behav Neurosci**, v. 102, p. 811-822, 1988.

JASTREBOFF, P.J.; SASAKI, C.T. Salicylate-induced changes in spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of the guinea pig. **J Acoustic Soc Am**, v. 80, p. 1384-1391, 1986.

JIN, Y.M. *et al.* Effects of intense tone exposure on choline acetyltransferase activity in the hamster cochlear nucleus. **Hearing Res**, v. 216-217, p. 168-175, 2006.

JONES, P.J.H.; KUBOW, S. Lipídeos, esteróis e seus metabólitos. *In: Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9. ed. São Paulo: Manole; 2002; 1: 1243-48.

KALTENBACH, J.A.; AFMAN, C.E. Hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure and its resemblance to tone-evoked activity: a physiological model for tinnitus. **Hearing Res**, v. 140, p. 165-172, 2000.

KALTENBACH, J.A. *et al.* Activity in the dorsal cochlear nucleus of hamsters previously tested for tinnitus following intense tone exposure. **Neurosci Lett**, v. 355, p. 121-125, 2004.

KALTENBACH, J.A. *et al.* Changes in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus following exposure to intense sound: relation to threshold shift. **Hearing Res**, v. 124, p. 78-84, 1998.

KALTENBACH, J.A. *et al.* Cisplatin induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: relevance to tinnitus. **J Neurophys**, v. 88, p. 699-714, 2002.

KALTENBACH, J.A. The dorsal cochlear nucleus as a contributor to tinnitus: mechanisms underlying the induction of hyperactivity. **Prog Brain Res**, v. 166, p. 89-106, 2007.

KALTENBACH, J.A.; ZHANG, J. Intense sound-induced plasticity in the dorsal cochlear nucleus of rats: evidence for cholinergic receptor upregulation. **Hearing Res**, v. 226, p. 232-243, 2007.

KIM, J.J. *et al.* Fine structure of long-term changes in the cochlear nucleus after acoustic overstimulation: chronic degeneration and new growth of synaptic endings. **J Neurosci Res**, v. 77, p. 817-828, 2004.

KOMIYA, H.; EGGERMONT, J.J. Spontaneous firing activity of cortical neurons in adult cats with reorganized tonotopic map following pure-tone trauma. **Acta Otolaryngol**, v. 120, p. 750-756, 2000.

KWON, O. *et al.* Modification of single unit activity related to noise-induced tinnitus in rats. *In: Proc of the 6th Internat Tinn Sem*, 1999. p. 459-462.

LANGGUTH, B. *et al.* Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits. **Prog Brain Res**, v. 166, p. 221-5, 2007.

LANGGUTH, B.; SALVI, R.; ELGOYHEN, A.B. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. **Expert Opin Emerg Drugs**, v. 14, n. 4, p. 67-702, Dec 2009.

LEDOUX J.E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. **Curr Opin Neurobiol**, v. 2, p. 191-7, 1992.

LIBERMAN, M.C.; KIANG, N.Y. Acoustic trauma in Cochlear pathology and auditory-nerve activity. **Acta Otolaryngol**, v. 358, Suppl, 1978. p. 1-63.

LOBARINAS, E. *et al.* Salicylate- and quinine- induced tinnitus and effects of memantine. **Acta Otolaryngol Suppl**, v. 556, p. 13-19, 2006.

LOCKWOOD A. *et al* The functional neuroanatomy of tinnitus. Evidence for limbic system links and neural plasticity. **Neurology**, v. 50, p. 114-20, 1998.

MA, W.L.; HIDAKA, H.; MAY, B.J. Spontaneous activity in the inferior colliculus of CBA/J mice after manipulations that induce tinnitus. **Hearing Res**, v. 212, p. 9-21, 2006.

MAHLKE, C.; WALLHÄUSSER-FRANKE, E. Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg31 and c-fos immunocytochemistry. **Hearing Res**, v. 195, p.17-34, 2004.

MANABE, Y.; SAITO, T.; SAITO, H. Effects of lidocaine on salicylate-induced discharges of neurons in the inferior colliculus of the guinea pig. **Hearing Res**, v. 103, p. 192-198, 1997.

MARTIN, C.M. Omega -3 fatty acids: Proven benefit or just a “Fish Story”? **The Consultant Pharmacist**, Arlington, v. 23, p. 210-21, 2008.

MELAMED, S.B. *et al.* Cisplatin-induced increases in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus and associated outer hair cell loss. **Audiology**, v. 39, p. 24-29, 2000.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Models for Discrete Longitudinal data**. New York: Springer-Verlag, 2005.

MØLLER, A.R. Neural plasticity and disorders of the nervous system. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

MØLLER, A.R. Neural plasticity: for good and bad. Progress of Theoretical. **Physics Supplement**, v. 173, p. 48-65, 2008.

MØLLER, A.R. Sensory systems: anatomy and physiology. Amsterdam: Academic, 2003.

MUHLNICKEL, W. *et al.* Reorganization of auditory cortex in tinnitus. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 95, p. 10340-3, 1998.

MULDERS, W.H.; ROBERTSON, D. Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity. **Neuroscience**, v. 164, p.733-746, 2009.

MULY, S.M.; GROS, J.S.; POTASHNER, S.J. Noise trauma alters D-[3H]aspartate release and AMPA binding in chinchilla cochlear nucleus. **J Neurosci Res**, v. 75, p. 585-596, 2004.

NEMETS, B.; STAHL, Z.; BELMAKER, R.H. Addition of Omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. **Am J Psychiatry**, v. 159, p. 477-479, 2002.

NEURINGER, M.; ANDERSON, G.J.; CONNOR, W.E. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain, **Annu Rev Nutr**, v. 8, p. 517-541, 1988.

NEWMAN, C.W.; JACOBSON, G.P.; SPITZER, J.B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 122, n. 2, p. 143-148, 1996.

NEWMAN, C.W.; SANDRIDGE, S.A.; BOLEK, L. Development and psychometric adequacy of the screening version of the Tinnitus Handicap Inventory. **Otology & Neurotology**, v. 29, p. 276-281, 2008.

NORENA, A.J.; EGGERMONT, J.J. Enriched acoustic environment after noise trauma abolishes neural signs of tinnitus. **Neuroreport**, v. 17, p. 559-563, 2006.

OCHI, K.; EGGERMENT, J.J. Effects of quinine on neural activity in cat primary auditory cortex. **Hearing Res**, v. 105, p. 105-118, 1997.

PARKER, G. *et al.* Omega-3 fatty acids and mood disorders. **Am J Psychiatry**, v. 163, p. 969-978, 2006.

PAULA, E.A.F. *et al.* Tinnitus handicap inventory: cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese. **Pro Fono**, v.17, p. 303-10, 2005.

PITA, M.L.; DELGADO, M.J. Folic acid administration increases N-3 polyunsaturated fatty acids in rat plasma and tissue lipoids. **Thromb Haemost**, v. 84, p. 420-423, 2000.

PLEWNIA C.; BARTELS, M.; GERLOF, C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. **Ann Neurol**, v. 53, p. 263-6, 2003.

PUJOL, R. *et al.* Pathophysiology of the glutamatergic synapses in the cochlea. **Acta Otolaryngol**, v. 113, p. 330-4, 1993.

RAMADAN, E. *et al.* Extracellular-derived calcium does not initiate in vivo neurotransmission involving docosahexaenoic acid. **J Lipid Res**, v. 51, p. 2334-40, 2010.

RANJEKAR, P.K. *et al.* Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenia and bipolar mood disorder patients. **Psychiatry Res**, v. 121, p. 109-122, 2003.

RUBIO, M.E. Redistribution of synaptic AMPA receptors at glutamatergic synapses in the dorsal cochlear nucleus as an early response to cochlear ablation in rats. **Hearing Res**, v. 216-217, p.154-167, 2006.

RUEL, J. *et al.* Salicylate enables cochlear arachidonic-acid-sensitive NMDA receptor response. **J Neurosci**, v. 28, p.7313-23, 2008.

RÜTTIGER, L. *et al.* A behavioral paradigm to judge acute sodium salicylate-induced sound experience in rats: a new approach for an animal model on tinnitus. **Hearing Res**, v.180, p. 39-50, 2003.

SALVI, R.J.; WANG, J.; DING, D. Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. **Hearing Res**, v. 147, p. 261-274, 2000.

SANCHEZ, T.G. *et al.* Grupo de apoio a pessoas com zumbido (GAPZ): Metodologia, Resultados e Propostas futuras. **Arq Otorrin**, v. 6, p. 278-84, 2002.

SAUNDERS, J.C. The role of central nervous system Plasticity in tinnitus. **J Commun Disord**, v. 40, p.313-34, 2007.

SCHMIDT, L.P. *et al.* Adaptação para língua portuguesa do questionário Tinnitus Handicap Inventory: validade e reprodutibilidade. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 72, p. 808-810, 2006.

SEKI, S.; EGGERMONT, J.J. Changes in spontaneous firing rate and neuronal synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. **Hearing Res**, v. 180, p. 28-38, 2003.

SERRA, M. R. *et al.* Recreational noise exposure and its effects on the hearing of adolescents. Part I: an interdisciplinary long-term study. **Int J Audiol**, v. 44, p.65-73, 2005.

SEVERUS, W.E.; AHRENS, B.; STOLL, A. Omega-3 fatty acids: the missing link? **Arch Gen Psychiatry**, v. 56, p. 380-381, 1999.

SHORE, S.E. *et al.* Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss. **Eur J Neurosci**, v. 27, p. 155-168, 2008.

SU, K.P. *et al.* Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 13, p. 267-271, 2003.

SUNEJA, S.K.; POTASHNER, S.J.; BENSON, C.G. AMPA receptor binding in adult guinea pig brain stem auditory nuclei after unilateral cochlear ablation. **Exp Neurol**, v. 165, p. 355-369, 2000.

TAHA, A.Y.; BURNHAM, W.M.; AUVIN, S. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, p. 1348-58, Aug., 2010.

TAN, J. *et al.* Tinnitus behavior and hearing function correlate with the reciprocal expression patterns of BDNF and Arg31/arc in auditory neurons following acoustic trauma. **Neurosci**, v. 145, p. 715-726, 2007.

TURNER, J.G. *et al.* Gap detection deficits in rats with tinnitus: a potential novel screening tool. **Behav Neurosci**, v. 120, p. 188-195, 2006.

TYLER, R.S. *et al.* Clinical trials for tinnitus: study populations, designs, measurements variables, and data analysis. **Prog Brain Res**, v.166, p. 499-509, 2007.

VANNUCHI, M.G.; PEPEU, G. Effect of phosphatidylserine on acetylcholine release and content in cortical slices from aging rats. **Neurobiol Aging**, v. 8, p. 403-407, 1987.

VIO, M.M.; HOLME, R.H. Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. **Drug Discov Today**, v. 10, p. 1263-5, 2005.

VOLTERRA, A. *et al.* A role for the arachidonic acid cascade in fast synaptic modulation: ion channels and transmitter uptake systems as target proteins. **Adv Exp Med Biol**, v. 318, p. 147-58, 1992.

WALLHÄUSSER-FRANKE, E. *et al.* Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus. **Exp Brain Res**, v. 153, p. 649-654, 2003.

WANG, H. *ET AL.* Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleus of rats with behavioral evidence of tinnitus. **Neuroscience**, v. 164, p. 747-759, 2009.

WEIZ, N. *et al.* The neural code of auditory phantom perception. **J Neurosci**, v. 27, p. 1479-84, 2007.

WHITING, B.; MOISEFF, A.; RUBIO, M.E. Cochlear nucleus neurons redistribute synaptic AMPA and glycine receptors in response to monaural conductive hearing loss. **Neuroscience**, v.163, p. 1264-1276, 2009.

WIECH, K. *et al.* A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. **Anesth Analg**, v. 98, p. 408-13, 2004.

WILLIAMS, J.H. *et al.* Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. **Nature**, v. 341, p. 739-742, 1989.

XIAO, Y.F.; LI, X. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. **Brain Res**, v. 846, p. 112-121, 1999.

ZEMAN, F. *et al.* The tinnitus handicap inventory for evaluation of treatment effects: which changes are clinically relevant? **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 145, p. 282-287, 2011.

ZHANG, J.S.; KALTENBACH, J.A. Increases in spontaneous activity in the dorsal cochlear nucleus of the rat following exposure to high intensity sound. **Neurosci Lett**, v. 250, p. 197-200, 1998.

ZHENG, Y. *et al.* Cannabinoid receptor down regulation in the ventral cochlear nucleus in a salicylate model of tinnitus. **Hearing Res**, v. 228, p. 105-111, 2007.

ZHENG, Y. *et al.* Neuronal nitric oxide synthase expression in the cochlear nucleus in a salicylate model of tinnitus. **Brain Res**, v. 1123, p. 201-6, 2006.

ZHOU, J.; SHORE, S. Projections from the trigeminal nuclear complex to the cochlear nuclei: A retrograde and anterograde tracing study in the guinea pig. **J Neurosci Res**, v. 78, p. 901-7, 2004.

APÊNDICE E ANEXOS

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, portador do RG _____, manifesto aqui meu consentimento em participar do estudo intitulado "Tratamento do zumbido com ômega 3", sob responsabilidade dos Drs. Roberto Eustaquio Santos Guimarães e Marcelo José Abras Rates, CRM-MG 22811

O objetivo deste estudo é analisar o emprego da substância ômega 3 no tratamento do zumbido de causa neuro-sensorial, sintoma que aflige milhões de brasileiros, e cujo tratamento habitual apresenta resultados irregulares. Este objetivo será atingido através da coleta de dados relativos ao meu problema, antes e depois da administração da substância, por períodos a serem controlados pelo médico responsável, que também controlará quaisquer efeitos adversos.

Estou ciente de quê:

- a) Estou permitindo voluntariamente que sejam coletados pelo médico dados referentes à minha doença, sejam eles oriundos da entrevista com o médico responsável ou dos exames complementares por mim realizados.
- b) Estou permitindo voluntariamente que seja fornecida a substância ômega 3, a ser tomada de acordo com as prescrições do médico responsável, e que dados referentes aos efeitos desta substância sejam anotados.
- c) A minha participação no estudo poderá resultar em um pequeno aumento no tempo da consulta com o médico responsável ou no tempo de realização dos exames complementares.
- d) De acordo com a literatura médica, os efeitos colaterais da droga deste estudo são raros, de leve intensidade, ou inexistentes sendo controlados pelo médico responsável. Comprometo-me a informar quaisquer efeitos colaterais por mim observados ao médico responsável, que é o responsável pelo controle desses efeitos colaterais.
- e) De acordo com a fisiopatologia do zumbido, espera-se melhora clínica com o uso destes medicamentos, que, entretanto, podem não ocorrer. A possibilidade de piora do zumbido é muito remota.
- f) Estou ciente de que meus dados serão tratados com absoluta segurança para garantir a confidencialidade, privacidade e anonimato em todas as etapas do estudo
- g) Disponibilizarei estes dados para serem analisados pelos pesquisadores responsáveis e utilizados em publicações científicas, no Brasil e no exterior. Meu nome e qualquer outro dado de identificação não aparecerão nas análises dos dados ou relatos científicos.
- h) Poderei a qualquer momento (desde o início até o fim da pesquisa, agora até a publicação do artigo científico) solicitar esclarecimentos sobre o estudo.
- i) Tenho a liberdade de recusar-me a participar ou retirar o consentimento, em qualquer fase do estudo, sem que eu seja penalizado por esta atitude. Os pesquisadores comprometem-se a manter assistência, mesmo nesta eventualidade, para fatos decorrentes ao uso da droga estudada.
- j) Como voluntário, não receberei dinheiro pela participação no estudo
- k) Qualquer dúvida adicional ou problemas relacionados ao estudo poderão ser resolvidos através do telefone (31)3273-4635.

Estando de acordo com tal termo, firmo aqui,

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / ____

ANEXO A - *Tinnitus Handicap Inventory (THI)*

	NOTA	4	0	2
1.	O zumbido prejudica sua concentração ?	Sim	Não	Às vezes
2.	O volume do zumbido faz você ter dificuldades para escutar as pessoas?	Sim	Não	Às vezes
3.	O zumbido lhe deixa nervoso (a)?	Sim	Não	Às vezes
4.	O zumbido lhe deixa confuso (a)?	Sim	Não	Às vezes
5.	Você está desesperado (a) por causa do zumbido?	Sim	Não	Às vezes
6.	Você reclama muito do seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
7.	Você tem dificuldades para pegar no sono por causa do zumbido?	Sim	Não	Às vezes
8.	Você sente como se não pudesse escapar do seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
9.	Seu zumbido prejudica suas atividades sociais (sair para jantar, ir ao cinema, etc.)?	Sim	Não	Às vezes
10.	Você sente frustração devido ao zumbido?	Sim	Não	Às vezes
11.	Você se sente como se tivesse uma doença terrível devido ao seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
12.	O zumbido torna difícil para você aproveitar a vida?	Sim	Não	Às vezes
13.	O zumbido interfere no seu trabalho ou afazeres domésticos?	Sim	Não	Às vezes
14.	O zumbido torna você irritável?	Sim	Não	Às vezes
15.	O zumbido atrapalha sua leitura?	Sim	Não	Às vezes
16.	O zumbido deixa você chateado (a)?	Sim	Não	Às vezes
17.	O zumbido afeta sua relação com familiares e amigos?	Sim	Não	Às vezes
18.	Você tem dificuldade em desviar a atenção do seu zumbido para outras coisas?	Sim	Não	Às vezes
19.	Você se sente como se não tivesse controle sobre o zumbido?	Sim	Não	Às vezes
20.	Você se sente frequentemente cansado (a) devido ao seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes

21.	Você se sente deprimido (a) por causa do seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
22.	O zumbido deixa-lhe ansioso (a)?	Sim	Não	Às vezes
23.	Você se sente como se não pudesse mais conviver com o seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
24.	Seu zumbido piora quando você está estressado (a)?	Sim	Não	Às vezes
25.	Seu zumbido deixa-lhe inseguro (a)?	Sim	Não	Às vezes
0 – 16	Ligeiro (somente percebido em ambientes silenciosos)	GRAU 1		
18 – 36	Leve (facilmente mascarado por ruídos ambientais e facilmente esquecido com as atividades diárias)	GRAU 2		
38 – 56	Moderado (percebido na presença de ruído de fundo, embora atividades diárias ainda possam ser realizadas)	GRAU 3		
58 – 76	Intenso (quase sempre percebido, leva a distúrbios nos padrões do sono e pode interferir nas atividades diárias)	GRAU 4		
78 – 100	Catastrófico (sempre percebido, distúrbios nos padrões do sono, dificuldade para realizar qualquer atividade)	GRAU 5		

ANEXO B – Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)**CGI-I - Clinical Global Impression Improvement****Melhora Global**

Por favor, classifique a melhora global do seu zumbido, em relação ao período antes de iniciar o tratamento

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| 1: Muito melhor | ☐ |
| 2: Melhor | ☐ |
| 3: Pouca coisa melhor | ☐ |
| 4: Na mesma | ☐ |
| 5: Um pouco pior | ☐ |
| 6: Pior | ☐ |
| 7: Muito pior | ☐ |

ANEXO C – Inventário de depressão de Beck (BDI)

BDI – Beck Depression Inventory

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

- A 0 ☐ Não me sinto triste.
 1 ☐ Eu me sinto triste.
 2 ☐ Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 3 ☐ Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
- B 0 ☐ Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1 ☐ Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2 ☐ Acho que nada tenho a esperar.
 3 ☐ Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- C 0 ☐ Não me sinto um fracasso.
 1 ☐ Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2 ☐ Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3 ☐ Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso
- D 0 ☐ Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1 ☐ Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2 ☐ Não encontro um prazer real em mais nada.
 3 ☐ Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- E 0 ☐ Não me sinto especialmente culpado.
 1 ☐ Eu me sinto culpado às vezes.
 2 ☐ Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3 ☐ Eu me sinto sempre culpado.
- F 0 ☐ Não acho que esteja sendo punido.
 1 ☐ Acho que posso ser punido.
 2 ☐ Creio que vou ser punido.
 3 ☐ Acho que estou sendo punido.
- G 0 ☐ Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 1 ☐ Estou decepcionado comigo mesmo.
 2 ☐ Estou enojado de mim.
 3 ☐ Eu me odeio.
- H 0 ☐ Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 1 ☐ Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 2 ☐ Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3 ☐ Eu me culpo por tudo de mal que acontece
- I 0 ☐ Não tenho quaisquer idéias de me matar.
 1 ☐ Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 2 ☐ Gostaria de me matar.
 3 ☐ Eu me mataria se tivesse oportunidade
- J 0 ☐ Não choro mais que o habitual.
 1 ☐ Choro mais agora do que costumava.
 2 ☐ Agora, choro o tempo todo.
 3 ☐ Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

- K 0 ☐ Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 ☐ Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 ☐ Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 ☐ Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- L 0 ☐ Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 ☐ Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 ☐ Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 ☐ Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- M 0 ☐ Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1 ☐ Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 ☐ Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 ☐ Não consigo mais tomar decisões.
- N 0 ☐ Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 ☐ Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 ☐ Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 ☐ Considero-me feio.
- O 0 ☐ Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 ☐ Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 ☐ Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3 ☐ Não consigo fazer nenhum trabalho.
- P 0 ☐ Durmo tão bem quanto de hábito.
1 ☐ Não durmo tão bem quanto costumava.
2 ☐ Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 ☐ Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- Q 0 ☐ Não fico mais cansado que de hábito.
1 ☐ Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 ☐ Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 ☐ Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- R 0 ☐ Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 ☐ Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 ☐ Meu apetite está muito pior agora.
3 ☐ Não tenho mais nenhum apetite.
- S 0 ☐ Não perdi muito peso
1 ☐ Perdi mais de 2,5 kg
2 ☐ Perdi mais de 5,0 kg
3 ☐ Perdi mais de 7,5 kg
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos
☐ Sim ☐ Não
- T 0 ☐ Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 ☐ Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 ☐ Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 ☐ Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- U 0 ☐ Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 ☐ Estou menos interessado por sexo que costumava.
2 ☐ Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 ☐ Perdi completamente o interesse por sexo.