

Renata de Almeida Marcondes

**Eficácia da estimulação magnética transcraniana em
pacientes com zumbido e audiometria normal:
avaliação clínica e por neuroimagem**

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

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tanit Ganz Sanchez

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

© Reprodução autorizada pelo autor

Marcondes, Renata de Almeida

Eficácia da estimulação magnética transcraniana em pacientes com zumbido e audiometria normal : avaliação clínica e por neuroimagem / Renata de Almeida

Marcondes. -- São Paulo, 2008.

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

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Orientadora: Tanit Ganz Sanchez.

Descritores: 1.Zumbido 2.Estimulação magnética transcraniana 3.Tomografia
computadorizada por emissão de fóton único

USP/FM/SBD-037/09

*À minha família,
em especial à minha mãe, Maria Benedita Neide Almeida,
pelo apoio, exemplo e amor incondicional em todas as fases da
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, Professor titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, responsável pelo nosso ingresso na especialidade e na Pós Graduação.

À Prof^a Dr^a Tanit Ganz Sanchez, orientadora e amiga, pela paciência em ensinar, pelo exemplo de profissionalismo e caráter, pela dedicação diária e pelo incentivo à pesquisa e aprimoramento constantes.

Ao Prof. Dr. Luiz Ubirajara Sennes, coordenador do serviço de Pós Graduação, pela oportunidade de finalização do projeto.

Ào Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin, assistente do Instituto de Psiquiatria, responsável pelo Setor de Estimulação Magnética Transcraniana, pelo apoio, orientação, análise crítica e disponibilização dos equipamentos para a realização do projeto.

Ao Prof. Dr. Carlos Buchpiguel, Professor Titular do Departamento de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia da FMUSP, pelo incentivo desde o início, por acreditar no sucesso de uma parceria entre os Departamentos de Medicina Nuclear e Otorrinolaringologia e pela disponibilização da estrutura para a realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Afonso Celso Monte Alegre, pela atenção, pelo exemplo e ensinamentos sábios.

Aos membros integrantes da banca de qualificação, Prof. Dr. Rubens Vuono de Brito Neto, Dra. Marcia Akemi Kii e Dr. Michel Burihan Cahali e pelos comentários e críticas que engrandeceram este trabalho.

À Dra Carla Raquel Ono, assistente do Departamento de Medicina Nuclear, pela amizade e apoio prestados durante a realização e interpretação dos exames.

À Dra Marcia Akemi Kii, pela amizade, carinho e apoio em todos os momentos.

Ao Dr. Berthold Langguth, da Universidade de Regensburg, Alemanha, pela orientação e análise extremamente valorosas do projeto e do artigo.

Ao Dr. Felipe Fregni, colega de Faculdade, assistente do Beth Israel Deaconness Medical Center, pelo incentivo no início do projeto e pela oportunidade de aprofundar o conhecimento sobre estimulação magnética transcraniana.

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Zumbido: Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros, Dra. Silvia Critina Batezati Alves, Dra. Savya Cybelle Milhomen Rocha, Dra. Veruska Marinho, Dr. Márcio Ricardo de Barros Pio, Dra. Daniele, Dra. Adriana da Silva Gürtler, Rosa Maria Rodrigues dos Santos, Maria Elisabete Bovino Pedalini, Carina Andréa Bezerra Rocha.

À Dra. Maura Catafesta das Neves, Dra. Luciana Miwa Nita, Dra. Leila Rego Freire, Dra. Andrea Felix Perazio, Dra. Claudia Andrea Calabrese Galindo, Dr. Fabio Pinna e Dra. Adriana Haschia, grandes amigos, obrigada pela amizade e carinho desde a época de residência.

À Dra. Maria Cecília Lorenzi, pelo auxílio na análise estatística.

À Dra. Crysthiane Fernanda Valera e Daniela Santachiara Salvadori, pela amizade e apoio constantes.

Aos psicólogos Paulo Boggio e Carolina Harumi pelo auxílio na avaliação psicológica dos pacientes.

Às secretárias da Pós-Graduação e do Departamento de Otorrinolaringologia, Maria Marilede Alves, Lucivania Lima da Silva, Bárbara Brasiliense Lima e Maria Márcia Alves, pelo apoio e orientação ao projeto.

À minha família, pelo apoio em todos os momentos durante a realização deste trabalho.

À minha avó, Maria Cândida Sachs Almeida, pela sabedoria e incentivo.

À minha irmã, Betina de Almeida Marcondes, pela alegria e otimismo contagiantes.

Ao capitão Sylvestre Auricchio Filho, pelo companheirismo e incentivo, e aos seus pais, Sr. Sylvestre Auricchio e Sra. Hilda Auricchio, pelo carinho e atenção durante a finalização do trabalho.

À Sra. Barbara M. Rzyski, pela atenção e auxílio na finalização e formatação do trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pela concessão de bolsa nível doutorado (Programa Demanda Social).

A todos os funcionários do Departamento de Medicina Nuclear, extremamente prestativos, pelo auxílio durante a realização dos exames.

A todos os pacientes que participaram do protocolo, pela disponibilidade, paciência e compreensão durante todas as fases do trabalho.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Minha Gratidão

SUMÁRIO

Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de abreviaturas
Lista de símbolos
Lista de siglas
Resumo

Summary

Artigo 1

Comprovante de submissão do artigo
Artigo submetido à “European Journal Of Neurology”

Artigo 2

Comprovante de submissão do artigo
Artigo submetido à “Revista Brasileira de Otorrinolaringologia”

1 INTRODUÇÃO	57
2 OBJETIVOS	64
3 REVISÃO DA LITERATURA	66
3.1 Exames de neuroimagem em zumbido (SPECT e PET)	67
3.2 Estimulação magnética transcraniana em zumbido	69
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	75
4.1 Casuística	76
4.1.1 Critérios de inclusão	76
4.1.2 Critérios de exclusão	77
4.2 Métodos	77
4.2.1 Audiometria	77
4.2.1.1 Estimulação magnética transcraniana	77
4.2.1.2 Avaliação clínica	80
4.2.1.2.1 THI	80
4.2.1.2.2 Escala numérica	80
4.2.1.3 SPECT	80
4.2.1.4 Audiometria	81
4.2.2 Análise estatística.....	82
4.2.2.1 THI	82
4.2.2.2 Escala numérica	83

4.2.2.3 SPECT	83
5 RESULTADOS	84
5.1 Avaliação clínica	85
5.1.1 THI	85
5.1.2 Escala numérica	88
5.2 SPECT	89
5.3 Audiometria	91
6 DISCUSSÃO	92
7 CONCLUSÕES	96
ANEXOS	98
ANEXO A	99
ANEXO B	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
APÊNDICE	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema das áreas estimuladas em Plewnia et al. 2003	68
Figura 2	Organograma da divisão dos pacientes em dois subgrupos: EMT ativa e EMT placebo	82
Figura 3	Diferença entre os escores do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) no grupo que recebeu EMT ativa nos três momentos: basal, após 1 mês e após 6 meses	86
Figura 4	Diferença entre os escores do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) no grupo que recebeu EMT placebo nos três momentos: basal, após 1 mês e após 6 meses	86
Figura 5	Média dos valores da escala numérica de incômodo do zumbido de todos os pacientes de cada grupo antes e após a estimulação (dias 7, 14, 21 e meses 1, 2, 3, 4, 5, 6)	89
Quadro 1	Parâmetros utilizados na EMT ativa e placebo	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas dos pacientes que receberam EMT ativa e EMT placebo	79
Tabela 2	Média e desvio padrão do escore do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) nos dois grupos (EMT ativa e EMT placebo) nos três momentos: basal, um mês após e seis meses após a estimulação	85
Tabela 3	Resultado da análise de variância para cada aspecto observado	87
Tabela 4	Comparações múltiplas (de Tukey) entre os grupos e momentos de observação para o THI total	88
Tabela 5	Principais mudanças de fluxo sanguíneo mostradas pela análise do SPECT após a EMT ativa ($p < 0,01$)	90
Tabela 6	Principais mudanças de fluxo sanguíneo mostradas pela análise do SPECT após a EMT placebo ($p < 0,01$)	90

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
et al.	e outros
PET	“Positron Emission Tomography”
rTMS	“Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation”
SPECT	“Single Photon Emission Computadorized Tomography”
SPM	“Statistical Parametric Mapping”
T3-P3	Região têmporo-parietal esquerda, seguindo a padronização de eletroencefalograma
THI	“Tinnitus Handicap Inventory”
TMS	“Transcranial Magnetic Stimulation”
TRT	“Tinnitus Retraining Therapy”

LISTA DE SÍMBOLOS

Bq	Becquerel (Unidade Internacional de radiação - atividade)
Ci	Curie (Unidade de radiação – atividade, $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$)
cm	centímetro
dB	decibel
Hz	Hertz
μV	microvolt
mCi	milicurie
MBq	megabecquerel
Tc	Tecnécio
%	porcentagem

LISTA DE SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
USP	Universidade de São Paulo

RESUMO

Marcondes, R.A. *Eficácia da estimulação magnética transcraniana em pacientes com zumbido e audiometria normal: avaliação clínica e por neuroimagem*. São Paulo, 2009. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: O zumbido é um sintoma muito freqüente e de difícil tratamento. Atualmente, algumas evidências mostraram que o zumbido está associado a alterações funcionais do sistema nervoso central. Nos últimos anos, a modulação da atividade cortical relacionada ao zumbido por meio da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMT) tem sido proposta como um tratamento promissor. Entretanto, nenhum estudo avaliou sua eficácia no controle do zumbido em pacientes sem perda auditiva concomitante, nem seu efeito de longa duração. O objetivo do trabalho foi investigar os efeitos imediatos e a longo prazo da estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa freqüência (1 Hz) em pacientes com zumbido e audiometria normal.

MÉTODOS: Utilizando um ensaio clínico aleatorizado, duplo cego e paralelo, foram randomizados 20 pacientes para receber a EMT ativa ou placebo. A estimulação foi aplicada no córtex têmporo-parietal esquerdo por cinco dias consecutivos. A avaliação clínica foi feita por meio do “Tinnitus Handicap Inventory” e da escala análogo-visual. A avaliação por neuroimagem foi feita por meio do SPECT, o qual foi realizado antes e 14 dias após o período de estimulação.

RESULTADOS: Clinicamente, o grupo submetido à estimulação magnética transcraniana ativa apresentou uma melhora significativa do zumbido, mantida por até seis meses, quando comparado ao grupo que recebeu a estimulação placebo. A avaliação por SPECT demonstrou redução do fluxo sanguíneo no lobo temporal esquerdo após o período de estimulação ativa.

CONCLUSÃO: Os resultados revelam o potencial terapêutico da estimulação magnética transcraniana como nova ferramenta no tratamento do zumbido, proporcionando redução significativa do incômodo provocado pelo zumbido por até seis meses e reduzindo a atividade neuronal no córtex temporal.

Descritores: 1. Zumbido 2. Estimulação magnética transcraniana 3. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SUMMARY

Marcondes, R.A. *Transcranial magnetic stimulation efficiency in patients with tinnitus and normal pure-tone audiometry: clinical and neuroimaging evaluation*. São Paulo, 2009. Thesis – “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”.

INTRODUCTION: Tinnitus is a frequent disorder which is very difficult to treat. There is compelling evidence that tinnitus is associated with functional alterations in the central nervous system. Recently, the targeted modulation of tinnitus-related cortical activity through repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proposed as a promising new treatment approach. However, its efficacy in patients without hearing loss has never been studied, as well as the long-term duration of its effect. The objective of this study was to investigate both immediate and long-term effect of low frequency (1 Hz) rTMS in patients with tinnitus and normal hearing.

METHODS: Using a randomized double-blind and parallel clinical trial, 20 patients were divided to receive either active or placebo transcranial magnetic stimulation over the left temporoparietal cortex for 5 consecutive days. The clinical evaluation was performed by using the Tinnitus Handicap Inventory and the visual analogue scale. The neuroimage evaluation included and ECD-SPECT imaging, which was performed before and 14 days after rTMS.

RESULTS: From the clinical point of view, the group submitted to active rTMS presented significant improvement of the tinnitus score, which was sustained up to six months, when compared to the group that received the sham rTMS. SPECT measurements demonstrated a reduction of metabolic activity in the left temporal lobe after active rTMS.

CONCLUSION: These results support the potential of rTMS as a new therapeutic tool for the treatment of chronic tinnitus, by demonstrating a significant reduction of tinnitus complaints over a period of at least six months and a significant reduction of neural activity in the temporal cortex.

Descriptors: 1. Tinnitus 2. Transcranial Magnetic Stimulation 3. Single Photon Emission Computed Tomography

Artigo 1

Confirmação de envio



[Main Menu](#)



[Author Dashboard](#)



[Submission Confirmation](#)

You are logged in as Renata Marcondes



Submission Confirmation

Thank you for submitting your revised manuscript to *European Journal of Neurology*.

Manuscript ID: EJoN-08-0776.R1

Title: rTMS improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study

Authors: Marcondes, Renata
Sanchez, Tanit
Kii, Marcia
Langguth, Berthold
Ono, Carla
Buchpiguel, Carlos
Marcolin, Marco

Date Submitted: 17-Nov-2008

 [Print](#)  [Return to Dashboard](#)

Manuscript Central™ v4.11 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2008. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc. [Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

**rTMS improve tinnitus in normal hearing patients:
a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study**

Renata A. Marcondes ¹

Tanit G. Sanchez ¹

Marcia A. Kii ¹

Carla R. Ono ²

Carlos A. Buchpiguel ²

Berthold Langguth ³

Marco A. Marcolin ⁴

1 Department of Otolaryngology, University of São Paulo School of Medicine,
Brazil

2 Discipline of Nuclear Medicine, Department of Radiology, University of São Paulo
School of Medicine, Brazil

3 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, Germany

4 Department of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, Brazil

Address for correspondence:

Tanit Ganz Sanchez, MD, PhD

Av. Padre Pereira de Andrade, 545/174-F

São Paulo – SP, Brazil – 05469-000

Phone: (+5511)3022-4810 Fax: (+5511)3168-0230

E-mail: tanitsanchez@gmail.com

Word Count: 3355

Keyword: Tinnitus, normal hearing, transcranial magnetic stimulation, SPECT

ABSTRACT

Introduction: Tinnitus is a frequent disorder which is very difficult to treat and there is compelling evidence that tinnitus is associated with functional alterations in the central nervous system. Targeted modulation of tinnitus-related cortical activity has been proposed as a promising new treatment approach. We aimed to investigate both immediate and long-term effects of low frequency (1 Hz) rTMS in patients with tinnitus and normal hearing.

Methods: Using a parallel design, 20 patients were randomized to receive either active or placebo stimulation over the left temporoparietal cortex for 5 consecutive days. Treatment results were assessed by using the Tinnitus Handicap Inventory. ECD-SPECT imaging was performed before and 14 days after rTMS.

Results: After active rTMS there was significant improvement of the tinnitus score as compared to sham rTMS for up to 6 months after stimulation. SPECT measurements demonstrated a reduction of metabolic activity in the left temporal lobe after active rTMS.

Conclusion: These results support the potential of rTMS as a new therapeutic tool for the treatment of chronic tinnitus, by demonstrating a significant reduction of tinnitus complaints over a period of at least six months and significant reduction of neural activity in the temporal cortex.

INTRODUCTION

Tinnitus is a very frequent condition, which occurs in approximately 15% of the population [1-3]. In about 5% of the cases, tinnitus has a significant impact on patients' life, by affecting sleep, concentration, emotional balance and social life [3-5].

There is compelling evidence from a large number of animal and human studies for critical involvement of the central nervous system in the pathophysiology of tinnitus [6]. Both electrophysiologic [7, 8] and functional imaging methods [9-12] have demonstrated increased neuronal activity in the central auditory pathways in tinnitus patients. Based on these findings, focal modulation of cortical activity has been proposed as a new treatment strategy [13-15].

Since then, an increasing number of studies investigated the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of tinnitus [16-22]. All these studies have demonstrated significant improvement of tinnitus after rTMS, however it is not clear how long these beneficial effects last, because most controlled studies were performed in a cross-over design and a very limited follow-up period. Whether rTMS will become a new treatment tool for routine use, will depend on the duration of potential treatment effects.

Furthermore, some specific clinical factors, such as tinnitus duration and degree of hearing loss [18, 22-24] might have contributed to the high variability of treatment results in previous studies. Knowing that hearing loss may promote neuroplastic changes and tinnitus [10, 25], better treatment results should be expected in normal hearing patients, as suggested by a recent TMS study [18].

Considering the subjective nature of tinnitus and the difficulty of measuring it [5], additional use of functional brain imaging has been proposed for the assessment of treatment of TMS effects [21].

Here we performed a double-blind placebo controlled parallel study in order to evaluate short and long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus and normal or near-normal hearing. In addition to clinical assessment, single photon emission computed tomography (SPECT) was performed before and after rTMS for assessment of TMS induced effects on neuronal activity.

MATERIAL AND METHOD

Patients

Study participants were recruited among patients seeking treatment at the Tinnitus Research Group of the Otolaryngology Department of the University of São Paulo School of Medicine. Patients were enrolled after having given written informed consent for the study which was approved by the Ethics Committee of the Clinics Hospital of University of São Paulo School of Medicine.

Inclusion criteria were uni- or bilateral tinnitus of at least 3 months duration, age over 18 and normal pure tone audiometry (thresholds ≤ 25 dB HL in all frequencies from 250 to 8000 Hz). Exclusion criteria were neurologic or psychiatric disorders, especially epilepsy, migraine, depression or anxiety, the intake of antidepressant, neuroleptic or anticonvulsant drugs, cardiac pacemaker or other implanted devices, intracranial metallic objects, pregnancy and inability to fulfill the study requirements. Among the 68 patients who were screened for inclusion in the study, 20 fulfilled the

selection criteria. One patient withdrew consent before beginning treatment.

Study design

The study was performed in a double-blind controlled design. Patients were randomized to receive either active (n=10) or sham stimulation (n=9). Patients were naive to rTMS and both patients and rater were blinded to stimulation condition.

All patient assessment and outcome measurements were performed according to a recently published consensus statement for tinnitus treatment studies [37]. Since the focus of the study was the investigation of potential lasting effects of rTMS, tinnitus severity was assessed before rTMS and 1 and 6 months after the beginning of rTMS by using the Portuguese version [26] of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) [27]. In addition, tinnitus loudness was measured by the visual analogue scale from 0 to 10 whenever the patient was contacted, even personally or by phone call, according to the following time schedule: before and after treatment (days 7, 14, 21 and months 1, 2, 3, 4, 5, and 6). They were asked to rate the loudness of their tinnitus during the last 3 days before each phone call.

Neuronal activity was measured by SPECT before and two weeks after the end of TMS. Also hearing function was assessed at these time points by pure tone and speech audiometry.

Repetitive transcranial magnetic stimulation

A figure-of-eight coil with outside diameter of 7 cm of each wing was connected to a Dantec stimulator (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

Five sessions of rTMS were performed on five consecutive business days. At each session of 17 minutes, 1020 stimuli were administered with an intensity of 110% motor threshold (MT) at a frequency of 1 Hz over the left temporoparietal cortex, in

accordance with previous studies [16, 20, 22, 28-31]. The resting motor threshold (RMT) was determined at the beginning of the study as the minimal intensity that produced motor evoked potentials of at least 50 μ V in the right abductor digiti minimi (ADM) muscle in five out of ten stimulations [32].

Based on previous studies [20, 22], the coil was centered at the midline between the EEG electrode positions T3 and P3 with the handle of the coil angled backward of about 45° away from the midline TMS. Placebo stimulation was performed with a sham coil system which mimics the sound of active stimulation, without producing a magnetic field. All patients used ear plugs for hearing protection during the rTMS procedure.

SPECT measurements

Patients received an intravenous injection of technetium-99 bicisate (ECD; 20-30 mCi activity; 740–1110 MBq) in a quiet, dimmed room in a supine position with eyes closed and ears unplugged. SPECT images were obtained with dual-head gamma camera with dedicated collimator for brain studies (fan beam; E.CAM; Siemens, Hoffman Estate, IL). SPECT acquisition was initiated about 30 min after tracer injection. Acquisition parameters were as follows: 128 x 128 matrix, circular orbit, step and shoot acquisition, 360° rotation with 120 single views (3°/view) with 100.000 counts per frame. Images were reconstructed via filtered backprojection (Butterworth- filter, cut- off 0.7 of Nyquist, order 5).

SPECT Data Analysis

SPECT images were analyzed by statistical parametric mapping for Windows software - SPM2 (Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres), using as a base program the MATLAB software, version 6.0

(Mathworks Inc., Sherbon, MA). Firstly, datasets were transformed from DICOM format in ANALYSE format and then converted according to neurologic convention by using the MRicro software (version 1.39, www.mricro.com). SPECT images were normalized using the template of SPECT models in SPM software with trilinear interpolation. Smoothing was performed using a Gaussian filter with 12 mm full width at half maximum (FWHM). The pixel values were normalized by scaling the activity in each pixel in relation to the global activity (proportional scaling) to correct for the variance in global activity. Planned comparisons between the conditions before and after rTMS were performed using *t* statistics for each voxel. These analyses generated statistical parametric maps of the *t* statistic, which were subsequently converted to unit normal distribution (*Z* scores).

Statistical analysis

For repeated measurement analysis of the tinnitus scores, a general linear mixed effects model was used (Software: SAS 8.0) with time as within-subject factor and treatment condition (active stimulation versus sham stimulation) as between-subject factor. Demographic and baseline clinical characteristics between groups were compared by using unpaired t-tests. Type I error risk was set at 0.05. Data was given as mean \pm standard deviation.

RESULTS

All patients tolerated rTMS without relevant side effects. There was no change in the audiogram, neither after active rTMS nor after sham rTMS. For the THI there was a significant time effect ($F=5,92$; $p = 0.006$) and a significant interaction between time

and treatment ($F=6.27$; $p = 0.005$). Contrasts showed a significant reduction of the THI score after active rTMS as compared to sham rTMS. The changes in the total THI score (total and physical, emotional and catastrophic domains) after active and sham rTMS is shown in Table 1. The Figures 1 and 2 show THI scores in three moments: baseline, one month and six months after TMS. Multiple comparisons between active and sham groups and the moments of observation for the total score of THI demonstrated a significant reduction of the THI score both one month ($p < 0,001$), and six months after active rTMS ($p = 0,023$) as compared to baseline. There were no significant changes in the sham group at any time point. With respect to different factors that contribute to tinnitus severity, we observed improvement after active rTMS in all three domains, with major changes in the physical ($p:0,012$) and catastrophic ($0,013$) ones, and less change in the emotional domain ($0,024$) (figure 1).

Findings from the questionnaire were paralleled by results from the visual analogue scale for tinnitus loudness, which demonstrated a lasting improvement after active rTMS but not after sham rTMS (figure 3).

Within the active treatment group more patients reported clinical relevant tinnitus improvement both at month 1 and at month 6. This was reflected by a higher proportion of patients which demonstrated a remarkable reduction higher than 10 points in the THI (50% after active rTMS versus 0% after sham rTMS at month 1; 40% after active rTMS versus 22,2% after sham rTMS at month 6).

Table 2 shows the laterality of tinnitus perception for each subject and the evolution of their total THI score before and after treatment.

SPECT data

Comparison of SPECT data before and after 2 weeks of active rTMS demonstrated reduction of neuronal activity in both the left and the right temporal lobe and increased activity in the right uncus and the right cingulate gyrus (table 3).

In contrast, sham rTMS resulted in increased activity in the left temporal lobe, the cingulated gyrus bilaterally and in the right insula (table 4).

DISCUSSION

The main result of our study is a significant reduction of tinnitus severity after 5 days of active rTMS compared to sham rTMS, which was detectable both 1 month and 6 months after treatment. rTMS was well tolerated by all participants and no relevant side effects were observed.

These findings are in line with earlier studies [16, 18, 20, 34-36]. However, in contrast to all mentioned studies which used a cross-over design, our parallel design allowed group comparisons in a long follow-up period. Thus, the long lasting improvement, which was still detectable 6 months after the end of active stimulation, is of utmost importance, since tinnitus is a chronic condition and TMS might only become a new treatment option for tinnitus if the improvement outlasts the stimulation period.

Earlier studies yielded controversial results concerning the duration of treatment effects. Whereas some studies demonstrated only transient tinnitus improvement [19-21], others suggested longer lasting benefits [16, 22].

The relative pronounced and long lasting treatment effects in our study after only five rTMS sessions could be related to the exclusive inclusion of patients with

normal audiogram. Hearing loss has been demonstrated to be a negative predictor for rTMS treatment outcome in an earlier study [18]. Our positive results confirm that rTMS is especially indicated in patients with normal audiogram and suggest that hearing loss might represent an ongoing trigger for the generation of tinnitus and both reduce and shorten the TMS treatment effects.

Compared to other treatment studies, the baseline scores of THI were relatively low in our sample. This might be due to the fact that we only included patients with normal audiogram. First, some of the items of the Tinnitus Handicap Inventory are related to hearing difficulties and second it is well known from clinical practice that hearing loss in addition to tinnitus frequently increases the related distress, which in turn results in higher scores in the THI in patients with tinnitus and hearing impairment.

Sub analysis of the different factors of the THI demonstrated improvement in all three domains (physical, emotional and catastrophic). Together with the observed improvement in loudness, as assessed with the visual analogue scale, our study suggests that rTMS improves both the auditory percept and the related emotional factors.

SPECT imaging after active rTMS demonstrated reduced activity in the left and right inferior temporal gyrus and increased activity in the limbic system (uncus and cingulate gyrus) predominantly to the right. A PET study demonstrated reduced asymmetry of metabolic activity in the auditory cortex after rTMS [21]. However the changes observed in our study did not occur in the auditory cortex, where TMS was performed, but in the inferior parts of the temporal cortices. These areas are primarily involved in visual pattern recognition and visual memory and, to a lesser extent, also

in audiovisual integration. There is no clear-cut explanation to justify why rTMS of the left temporoparietal area resulted in decreased activity in the inferior temporal cortex bilaterally. Furthermore we cannot differentiate to which extent these changes are related to rTMS or whether they reflect more the reduction of tinnitus severity. One might speculate that reduction of tinnitus after rTMS is related to changes in audiovisual integration, since audiovisual training is a well known treatment strategy for tinnitus [32].

An increase of activity in the cingulated cortex was found after both active and sham rTMS. Similar effects have been observed in the cingulated cortex after placebo treatment in depressive patients [33], suggesting that these changes are probably related to unspecific treatment effects, such as expectation or attention.

Our SPECT data however do not support a direct relationship between tinnitus improvement and changes of neuronal activity in the stimulated area. However, the fact that we did not observe such a relationship might be due to methodological reasons such as the timing of assessment. In our study we opted to perform SPECT two weeks after the end of the sessions because earlier studies have suggested maximal improvement of tinnitus with some delay after rTMS [5]. In order to obtain more information of the dynamics of brain activity changes after rTMS, sequential neuroimaging assessment during and after rTMS would be desirable. So, it is difficult to draw further conclusions from the SPECT data.

One limitation of this study is the control condition. Since the sham coil only mimics the sound of active rTMS but lacks the somatosensory sensation, it is not an optimal control condition. However it has already been shown that TMS effects on tinnitus are not mediated by the somatosensory stimulation (20). Moreover, patients in this

study were not able to identify whether they were stimulated with active or sham rTMS, since they were naive for rTMS and not able to compare active with sham rTMS because they only received one of the two conditions, which is another advantage of the parallel design compared to a cross-over study design.

Summarizing our study of rTMS in patients with normal hearing confirms earlier studies, by demonstrating tinnitus reduction after active rTMS but not after sham rTMS. However, a new important and clinically relevant information is that the active rTMS also results in a significant improvement compared to sham rTMS at a 6 months follow-up assessment, further underscoring the potential of rTMS as a treatment option for chronic tinnitus.

Tables:

Table 1: Means and standard deviations of THI score (total, physical, emotional and catastrophic domains) in both groups (active TMS and sham TMS) in three moments: before TMS, one month and six months after TMS.

Real	Baseline	Month 1	Month 6
THI Total	29.8±22.8	19.4±17.6	22.8±18.2
THI Physical	12.4±10.1	8.6±8.0	9.2±8.6
THI Emotional	9.2±9.0	5.6±6.7	6.6±7.1
THI Catastrophic	8.2±5.5	5.0±5.5	7.0±5.4
Sham	Baseline	Month 1	Month 6
THI Total	28.9±23.8	28.9±25.9	29.5±23.5
THI Physical	9.8±11.3	10.7±12.2	10.7±11.8
THI Emotional	9.6±8.5	9.3±9.8	10.2±7.6
THI Catastrophic	8.4±6.1	7.8±6.4	8.7±6.3

Table 2: Data about patients' initials, age, gender, tinnitus duration and laterality, as well as the evolution of THI total score for each participant in active and sham rTMS groups.

Real	Age	Gender	Tinnitus Duration (years)	Tinnitus Laterality	THI Baseline	THI Month 1	THI Month 6
SRMPM	60	F	10	R=L	32	18	20
ROC	46	F	15	R=L	80	62	70
MHP	57	F	2	R=L	18	0	12
VJS	36	M	1	R=L	14	12	14
JCS	38	M	20	L>R	6	10	10
MLS	36	M	17	R>L	32	24	20
ENA	61	F	10	R>L	8	6	6
MADS	49	F	17	R	28	24	22
SAS	30	F	3	L	56	30	32
FVS	21	M	1	L	24	6	22
Sham	Age	Gender	Tinnitus Duration (years)	Tinnitus Laterality	THI Baseline	THI Month 1	THI Month 6
FT	39	F	6	R=L	16	12	18
TRCA	44	F	5	R=L	60	70	60
SEM	68	F	10	R=L	14	16	18
LNS	53	M	6	R>L	74	72	76
ZG	53	M	8	R	8	10	14
CMBS	32	F	3	L	8	8	8
MMS	58	F	3	L	14	6	14
MFN	53	M	2	L	34	34	36
LGFM	59	F	8	L	32	32	22

Legend: R: right tinnitus; L: left tinnitus; R=L: symmetric tinnitus in right and left ears; R>L: predominantly right tinnitus; L>R: predominantly left tinnitus.

Table 3. Main changes of the blood flow pointed out by SPECT imaging after active rTMS ($p < 0,01$).

Brain regions	Coordinates of peak voxel		
	X	Y	Z
Decrease			
Left Temporal Lobe (Inferior Gyrus)	-54	-24	-20
Left Temporal Lobe (Sub-Gyral)	-52	-48	-4
Right Temporal Lobe (Fusiform Gyrus)	32	-38	-12
Right Temporal Lobe (Inferior Gyrus)	46	-18	-30
Increase			
Right Limbic Lobe (Uncus)	20	4	-20
Right Limbic Lobe (Cingulate Gyrus)	6	0	40

Table 4. Main changes of the blood flow pointed out by SPECT imaging after sham TMS ($p < 0,01$)

Brain regions	Coordinates of peak voxel		
	X	Y	Z
Decrease			
No area			
Increase			
Left Temporal Lobe (Middle Gyrus)	-58	-64	8
Left Limbic Lobe (Cingulate Gyrus)	-6	-38	36
Right Limbic Lobe (Cingulate Gyrus)	4	2	38
Right Insula	36	10	4

Figures:

Figure 1: Differences between THI scores (total, physical, emotional and catastrophic domains) in the group who received active TMS in three moments: baseline, month 1 and month 6 after active TMS.

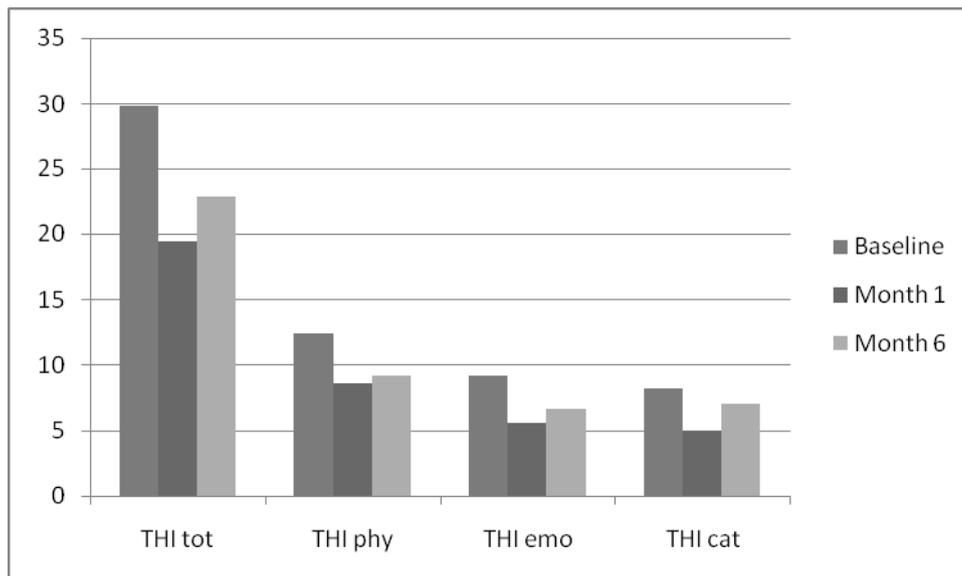


Figure 2: Differences between THI scores (total, physical, emotional and catastrophic domains) in the group who received sham TMS in three moments: baseline, month 1 and month 6 after active TMS.

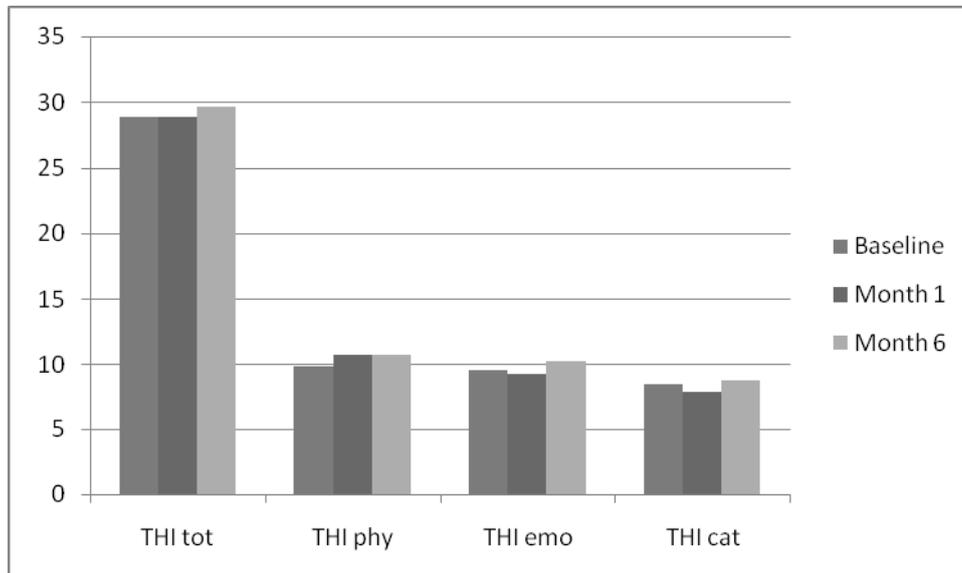
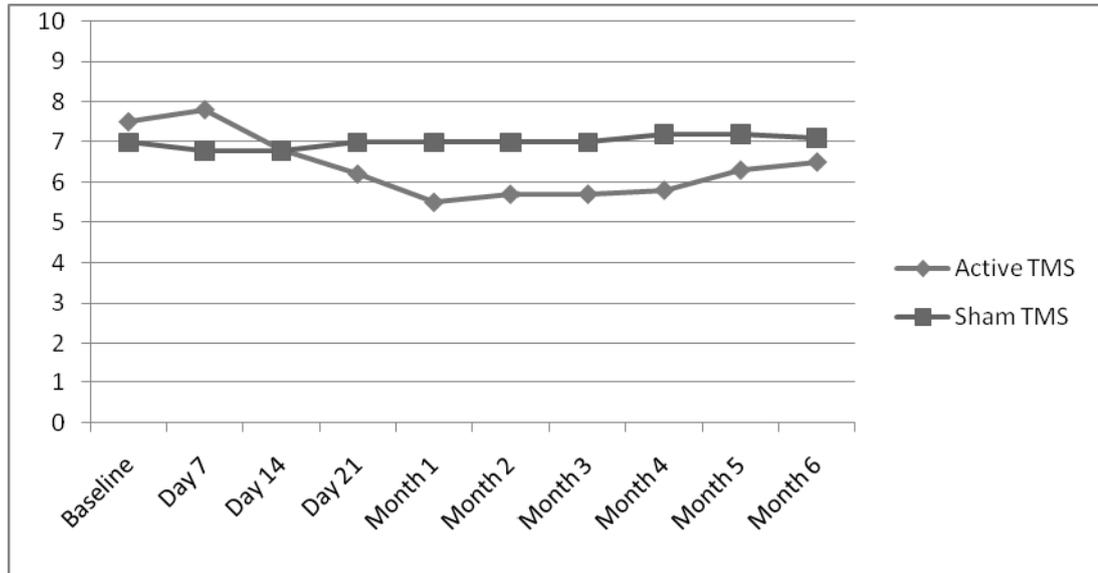


Figure 3: Means of visual analogue scale for tinnitus loudness before, during and after rTMS (days 7, 14, 21, and months 1, 2, 3, 4, 5, 6) in both groups (active and sham TMS).



REFERENCES

- [1]. Seidmann MD, Jacobsen GP. Update on Tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 29: 455-465.
- [2]. Jastreboff PJ. Tinnitus. In: Gates G, ed. *Current Therapy in Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 6° edn. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1998: 90-95.
- [3]. Coelho CCB, Sanchez TG, Bento RF. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia.* 2004 8: 284-289.
- [4]. Rizzardo R, Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Salvadori L. Psychological distress in patients with tinnitus. *The Journal of Otolaryngology.* 1998 27: 21-25.
- [5]. Langguth B, Kleinjung T, Marienhagen J, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosci.* 2007 8: 45.
- [6]. Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007 166: 37-45.
- [7]. Ashton H, Reid K, Marsh R, Johnson I, Alter K, Griffiths T. High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neurosci Lett.* 2007 426: 23-28.
- [8]. Weisz N, Dohrmann K, Elbert T. The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. *Prog Brain Res.* 2007 166: 61-70.
- [9]. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M. 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.* 1996 58: 195-199.
- [10]. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy MS. The functional neuroanatomy of tinnitus / Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology.* 1998 50: 114-120.
- [11]. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus - a PET study. *Hearing Research.* 1999 134: 133-144.
- [12]. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen C. Cortical networks subserving the perception of tinnitus: A PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000 543: 241-243.
- [13]. Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry.* 2003 54: 862-865.
- [14]. Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, *et al.* Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport.* 2003 14: 977-980.
- [15]. De Ridder D, De Mulder G, Walsh V, Muggleton N, Sunaert S, Moller A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg.* 2004 100: 560-564.
- [16]. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, *et al.* Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 132: 566-569.
- [17]. Langguth B, Eichhammer P, Kreutzer A, *et al.* The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus--first results from a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2006: 84-88.

- [18]. Kleinjung T, Steffens T, Sand P, *et al.* Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 137: 589-595.
- [19]. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 78: 152-156.
- [20]. Rossi S, De Capua A, Olivelli M, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 78: 857-863.
- [21]. Smith JA, Mennemeier M, Bartel T, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope.* 2007 117: 529-534.
- [22]. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 79: 212-215.
- [23]. De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol.* 2005 26: 616-619.
- [24]. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, *et al.* Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol.* 2006 13: 996-1001.
- [25]. Sanchez TG, Mak MP, Pedalini MEB, Levy CPD. Evolução do zumbido e da audição em pacientes com audiometria normal. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia.* 2005 9: 56-60.
- [26]. Ferreira PA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FCA, F. GFF. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português brasileiro. *Pró-Fono R Atual Cient.* 2005 17.
- [27]. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 122: 143-148.
- [28]. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet.* 2000 355: 1073-1075.
- [29]. Langguth B, Hajak G, Kleinjung T, Pridmore S, Sand P, Eichhammer P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2006: 102-105.
- [30]. Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res.* 2007 166: 359-367.
- [31]. Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, *et al.* Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 138: 497-501.
- [32]. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 91: 79-92.
- [33]. Plewnia C, Reimold M, Najib A, *et al.* Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2007 28: 238-246.

- [34]. Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*. 2003 53: 263-266.
- [35]. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, *et al*. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr*. 2006 18: 241-247.
- [36]. Langguth B, Kleinjung T, Frank E, *et al*. High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus. *Exp Brain Res*. 2008 184: 587-591.

Artigo 2

Confirmação de envio

REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Código de Fluxo: 6193 (Revista Brasileira de Otorrinolaringologia)

Estimulação magnética transcraniana para tratamento de pacientes com zumbido:
revisão de literatura

Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: literature review

Autores

Renata de Almeida Marcondes: Doutoranda - Médica Otorrinolaringologista

Tanit Ganz Sanchez: Livre-Docente - Médica otorrinolaringologista

Marcia Akemi Kii: Doutora - Médica Otorrinolaringologista

Marco Antonio Marcolin: Doutor - Médico Psiquiatra

Trabalho submetido em 1/1/2009 19:28:17

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Estimulação magnética transcraniana para tratamento de pacientes com zumbido: revisão de literatura

Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: literature review

Autor(es): Renata A. Marcondes¹, Tanit Ganz Sanchez², Marcia Akemi Kii³, Marco Antonio Marcolin⁴

Estudo realizado no Grupo de Pesquisa em Zumbido da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP

1 Doutoranda da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2 Professora Livre-Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3 Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

4 Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Palavras-chave: zumbido, estimulação magnética transcraniana, tratamento

Keywords: tinnitus, transcranial magnetic stimulation, treatment

RESUMO

Introdução: O zumbido é um sintoma muito freqüente e de difícil tratamento. Apesar de sua fisiopatologia não ser completamente conhecida, há fortes evidências de que o zumbido está associado com alterações funcionais do sistema nervoso central. Estudos de neuroimagem funcional em pacientes com zumbido e pesquisas eletrofisiológicas em animais já comprovaram uma hiperatividade nas vias auditivas centrais que originaram tentativas de tratamento com técnicas de modulação da atividade cortical. A estimulação magnética transcraniana é uma forma não invasiva de modulação da atividade cortical. **Objetivo:** Revisar e analisar criticamente os artigos publicados sobre a utilização da estimulação magnética transcraniana em pacientes com zumbido.

Resultado: A estimulação repetitiva de alta freqüência tem se mostrado mais eficaz nos casos de zumbido com menor duração e a de baixa freqüência nos casos mais crônicos. O local de estimulação preferencial tem sido o córtex têmporo-parietal esquerdo. Em relação ao tempo de estimulação, resultados satisfatórios foram descritos com aplicações consecutivas por 5, 10 e 20 dias.

Conclusão: A revisão realizada mostrou que a estimulação magnética transcraniana é uma opção a mais no arsenal terapêutico do zumbido, embora diferentes parâmetros devam ser observados para modular adequadamente a atividade cortical dos pacientes com zumbido.

SUMMARY

Introduction: Tinnitus is a frequent disorder which is very difficult to treat. Even if the underlying physiopathology is not known in detail, there is compelling evidence that tinnitus is associated with functional alterations in the central nervous system. Both functional imaging studies in tinnitus patients and electrophysiological studies in animal models of tinnitus have demonstrated hyperactivity in the central auditory system. Therefore targeted modulation of tinnitus-related cortical activity has been proposed as a promising new treatment approach. The transcranial magnetic stimulation is a non invasive method of modulation of the cortical activity.

Objective: To revise and critically analyse the articles published on the use of the transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus.

Results: The high frequency repetitive stimulation has been more efficient in cases of recent tinnitus and the low frequency stimulation in chronic cases. The stimulation has been preferably applied in the left temporoparietal cortex. In relation to the time of treatment, the authors found good results with stimulations for 5, 10 and 20 consecutive days.

Conclusion: The revision demonstrated that the transcranial magnetic stimulation is an option in the therapeutical arsenal of tinnitus, although different parameters should be observed to adequately modulate the cortical activity in these patients.

Introdução

O zumbido é um sintoma bastante freqüente, que acomete aproximadamente 15% da população (3). Em 20% dos casos, o zumbido provoca repercussões importantes na vida do paciente, podendo causar distúrbios do sono, da concentração e do equilíbrio emocional (3, 4). Sua etiologia é multifatorial e freqüentemente há associação de causas no mesmo indivíduo (37, 38). Cerca de 85% dos casos têm algum grau de perda auditiva associada. O tratamento deve ser personalizado (5) e direcionado para subgrupos específicos de zumbido, constando das seguintes opções: dietoterapias, medicamentos, estimulação sonora, reabilitação auditiva, entre outros. Apesar das várias opções já descritas, nenhum tratamento isolado foi comprovadamente eficaz para a maioria dos pacientes.

Teorias mais antigas realçam a importância das alterações na via auditiva periférica (cóclea e nervo auditivo) para o aparecimento do zumbido (39, 40). Mais recentemente tem sido sugerido o envolvimento do sistema nervoso central na fisiopatologia do zumbido. Os exames de neuroimagem funcional têm permitido a melhor avaliação do córtex auditivo e das alterações conseqüentes ao zumbido. Os principais exames disponíveis atualmente são o SPECT (“Single Photon Emission Tomography” ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único), PET (“Positron Emission Tomography” ou tomografia por emissão de pósitrons) e fMRI (“Functional Magnetic Resonance Imaging” ou ressonância magnética funcional).

Lockwood et al. (10, 41), através da utilização de PET, demonstraram ativação simultânea dos lobos temporais direito e esquerdo quando pacientes com e sem zumbido foram submetidos a um estímulo auditivo uni ou bilateral. Entretanto, a extensão desta ativação foi maior nos pacientes com zumbido e perda auditiva, corroborando a teoria da reorganização cortical no lobo temporal destes pacientes.

Por outro lado, exames de neuroimagem sem estimulação sonora simultânea mostraram que pacientes destros com zumbido têm aumento da atividade no lobo temporal esquerdo quando comparados a pacientes sem zumbido. Esta ativação do lobo temporal unilateral (esquerdo) em pacientes destros com zumbido é considerada uma evidência da origem central do zumbido.

Com base nestes achados, seria lógico considerar que a redução da atividade cortical poderia melhorar o zumbido. A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma forma não invasiva de modulação da excitabilidade cortical, introduzida na área de pesquisa clínica por Baker em 1985 (42). Baseia-se no princípio de Faraday, em que uma corrente elétrica de forte intensidade, quando passa por um circuito elétrico, gera um campo magnético capaz de induzir um campo elétrico em outro circuito elétrico próximo da fonte geradora do campo magnético (43).

O aparelho para aplicação de EMT (Figura 1) consta de um estimulador que gera uma corrente elétrica alternada de forte intensidade (5000 Ampères), que atravessa um circuito elétrico até chegar a uma bobina. Esta bobina é isolada eletricamente do meio externo, fazendo com que apenas o campo magnético gerado pela corrente elétrica seja percebido. O campo magnético gerado é de aproximadamente 1,5 a 2,2 Tesla e provoca a indução de um novo campo elétrico perpendicular à sua direção. A bobina é colocada sobre o couro cabeludo e o campo magnético gerado induz à formação de uma corrente elétrica nos neurônios corticais mais superficiais, atingindo uma profundidade de 1,5 a 2,0 cm da calota craniana. O crânio e o couro cabeludo são materiais isolantes, portanto a corrente elétrica que os atravessa é mínima, causando pouco desconforto.



Figura 1: Estimulador magnético (seta azul) conectado à bobina (seta vermelha).
Fonte: www.cadth.ca

A corrente gerada nos neurônios mais superficiais do córtex pode tanto inibir quanto aumentar atividade elétrica neuronal local. Quando a frequência dos estímulos magnéticos é maior do que 1 Hz, a estimulação magnética é denominada rápida ou de alta frequência. Nesse caso ocorre aumento da atividade dos neurônios estimulados. Se a frequência dos estímulos for menor ou igual a 1 Hz, a estimulação é lenta ou de baixa frequência, provocando inibição da atividade cortical da região. A intensidade da corrente a ser dada é calculada pelo limiar motor de cada paciente, ou seja, a intensidade mínima necessária para produzir, a partir de dez estimulações consecutivas, cinco potenciais maiores que $50\mu\text{V}$, visualizados por eletroneuromiografia, no músculo abductor breve do polegar contralateral ao lado de aplicação da estimulação. Por ser confiável e fácil de ser determinado, tornou-se o nível de referência adotado nos estudos de EMT. Todas as formas de EMT disponíveis clinicamente seguem critérios internacionais de segurança (44).

Na área neuropsiquiátrica, a EMT já é amplamente utilizada para o tratamento de depressão (45), epilepsia, Parkinson (46) e em alguns casos de esquizofrenia com alucinação auditiva (28).

Considerando seu efeito de neuromodulação cortical, o objetivo deste estudo

foi revisar e analisar criticamente os trabalhos já publicados sobre o efeito da estimulação magnética transcraniana em pacientes com zumbido.

Revisão de literatura

Zumbido e estimulação magnética transcraniana

Plewnia et al. (34) foram os primeiros a realizarem EMT em pacientes com zumbido. Visando avaliar o local de aplicação mais efetivo para a redução do zumbido, os autores estimularam oito regiões da calota craniana e quatro posições controle (Figura 2), utilizando EMT de alta frequência (10 Hz, 3 segundos) em 14 pacientes com zumbido há mais de um ano. Obtiveram redução significativa do zumbido em 8/14 pacientes quando estimulados na região temporal esquerda e têmporo-parietal esquerda.

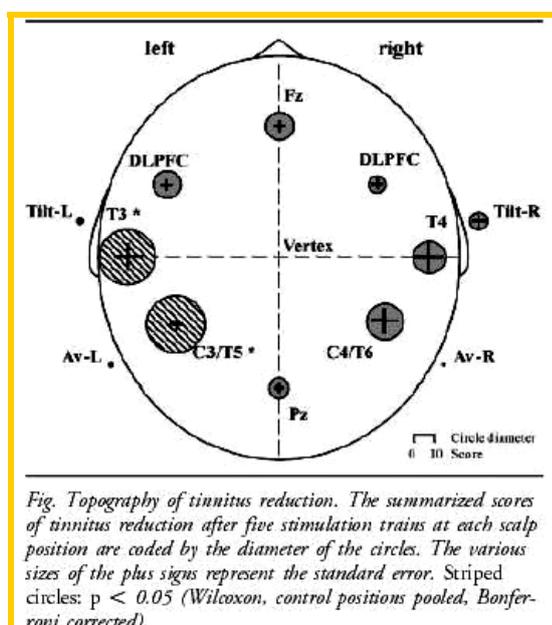


Figura 2 - Esquema das áreas estimuladas por Plewnia et al, 2003: temporal D (T4), temporal E (T3), têmporo-parietal D (C4-T6), têmporo-parietal E (C3-T5), médio frontal (Fz), médio parietal (Pz), pré frontal D (DLPFC D) e pré frontal E (DLPFC E). Os círculos maiores e hachurados (T3 e C5-T3, respectivamente, temporal E e têmporo-parietal E) foram as regiões que apresentaram melhor controle do zumbido com a estimulação magnética transcraniana.

Langguth et al. (14) avaliaram o efeito da EMT em um paciente com zumbido há oito anos e disacusia neurossensorial moderada em altas frequências, cujo PET havia mostrado um aumento da atividade metabólica no córtex auditivo primário esquerdo, área correspondente ao giro temporal superior esquerdo. No estudo piloto, o paciente foi estimulado por cinco dias (1 Hz de intensidade de 110% do limiar motor) e apresentou piora do zumbido nos dois primeiros dias, com melhora significativa após este período, que persistiu por quatro semanas. Posteriormente, realizaram no mesmo paciente, uma estimulação prolongada por quatro semanas consecutivas com os mesmos parâmetros do estudo piloto, obtendo abolição do zumbido na terceira semana após esta estimulação. Os autores sugerem que a estimulação repetitiva pode afetar outras áreas corticais funcionalmente relacionadas ao córtex auditivo primário, explicando assim a redução mais significativa e prolongada do zumbido, além de induzir plasticidade na área estimulada. Concluem, então, que a estimulação em baixa frequência foi eficaz para reduzir a percepção do zumbido.

Eichhammer et al. (13) realizaram um estudo “crossover” duplo-cego em três pacientes com zumbido e perda auditiva. Aplicaram a EMT repetitiva (EMTr) guiada por neuronavegador por cinco dias (1Hz, 110% do limiar motor) na região de maior metabolismo cerebral demonstrada pelo PET. Dos três pacientes, dois apresentaram hiperatividade no córtex auditivo primário esquerdo e o terceiro não apresentou alterações nesta região. O primeiro paciente apresentou piora do zumbido no início, seguido de redução por até sete dias após o fim da EMT ativa, efeito não observado após a utilização da EMT placebo. O segundo paciente apresentou abolição do zumbido após a primeira sessão de EMT ativa, que se manteve por até sete dias após

seu término. Após a EMT placebo, também obteve melhora do zumbido, porém menos acentuada. O terceiro paciente, cujo PET estava inalterado, apresentou melhora discreta do zumbido tanto durante a EMT ativa quanto após a placebo.

De Ridder et al. (23) aplicaram EMT em 114 pacientes com zumbido unilateral, sempre no córtex auditivo contralateral ao zumbido. As frequências utilizadas foram: 1, 3, 5, 10 e 20 Hz (90% do limiar motor), sendo cada estimulação com 2000 pulsos, o suficiente, segundo o autor, para provocar uma melhora do zumbido por alguns segundos. Os resultados foram divididos em três faixas de supressão do zumbido: 0 a 19%, 20 a 79% e 80 a 100%. Observaram que a melhora do zumbido é influenciada pelo tempo de existência: os casos com mais de um ano melhoraram mais com a estimulação de baixa frequência (1 Hz), enquanto os mais recentes obtiveram melhor resposta com a estimulação de altas frequências (3, 5, 10 e 20 Hz).

Kleinjung et al. (16) estudaram 14 pacientes com zumbido, sendo cinco com audiometria normal. A EMT foi guiada por neuronavegação no local de máxima atividade metabólica demonstrada pelo PET (12 no córtex auditivo esquerdo e 2 no direito). A frequência utilizada foi de 1 Hz, 110% do limiar motor, 2000 estímulos por dia por cinco dias consecutivos. Houve melhora significativa do zumbido após a estimulação ativa em 11/14 pacientes, o que não foi observado após a EMT placebo. Em oito casos, a melhora persistiu por até seis meses.

Em nosso meio, Fregni et al. (24) aplicaram EMT em sete pacientes com zumbido (10 Hz, 120% do limiar motor) em um ciclo de três segundos (30 pulsos). Houve melhora do zumbido em 3/7 pacientes quando aplicada na região têmporo-parietal esquerda.

Folmer et al. (47) realizaram “estudo crossover” com EMT ativa e placebo na frequência de 10 Hz (100% do limiar motor) em cinco ciclos de seis segundos (150 pulsos) durante cinco minutos no córtex temporal direito e esquerdo de 15 pacientes. Seis deles apresentaram redução do zumbido após EMT ativa (cinco do lado esquerdo e um do lado direito) e dois responderam após a estimulação placebo.

Londero et al. (48) aplicaram EMT lenta (1 Hz, 120% do limiar motor) em 13 pacientes com zumbido unilateral (dez do lado esquerdo e três do direito). A EMT foi aplicada no córtex auditivo contralateral ao zumbido, na área mais ativada pela ressonância magnética funcional. Realizaram uma sessão de 20 minutos (1200 pulsos) e utilizaram como controle a aplicação da EMT na região occipital. Cinco dos 13 pacientes responderam à EMT na região temporal e o efeito durou de dois a dez dias; dois dos 13 responderam à estimulação na posição controle.

Langguth et al. (35) realizaram EMT em 28 pacientes no córtex auditivo primário esquerdo, frequência de 1 Hz, 110% do limiar motor, por 10 dias consecutivos, 33 minutos por dias (2000 pulsos). Não foi utilizada estimulação controle. Houve melhora significativa do zumbido que se perpetuou pelas 13 semanas de acompanhamento do grupo.

Richter et al (49) aplicaram EMT em um paciente com zumbido e perda auditiva (1 Hz, 110% do limiar motor) por cinco dias consecutivos (30 minutos, 1800 pulsos). Utilizaram PET antes e dois dias após o término da estimulação. A melhora do zumbido ocorreu após o término da EMT e persistiu por até 4 semanas, porém o PET realizado após a estimulação não mostrou alteração das áreas ativadas em relação ao exame inicial.

Kleinjung et al. (18) avaliaram 45 pacientes com zumbido, realizando 10

sessões de EMT lenta (1 Hz, 110% do limiar motor) no córtex auditivo primário esquerdo, guiada por neuronavegação. Não foi avaliado um grupo controle. Dos 45 pacientes, 18 apresentaram boa resposta e os autores concluíram que quanto menor o tempo de zumbido e perda auditiva, melhor a resposta à EMT.

Plewnia et al. (19) aplicaram EMT ativa e placebo por 14 dias cada, de modo “crossover”, em seis pacientes com zumbido, na área de maior ativação cortical pelo PET. Houve melhora do zumbido em 5/6 pacientes e o grau de resposta à estimulação foi diretamente proporcional à atividade da região anterior do giro do cíngulo.

Smith et al. (21) realizaram EMT ativa e placebo com 1 Hz de frequência em quatro pacientes por cinco dias consecutivos, de modo “crossover”. Todos os pacientes responderam bem à estimulação ativa e a melhora persistiu durante o período de acompanhamento de quatro semanas. O PET realizado imediatamente após o tratamento mostrou redução da assimetria no córtex auditivo em todos os casos, quando comparado ao exame anterior à estimulação.

Plewnia et al. (33) estudaram nove pacientes com zumbido e perda auditiva. O PET realizado inicialmente mostrou aumento do fluxo no lobo temporal médio e inferior esquerdo, assim como no lobo têmporo-parietal direito e região posterior do giro do cíngulo. A estimulação realizada foi de 1 Hz por 5, 15 e 30 minutos na área de máxima ativação pelo PET. Os autores observaram que o grau de melhora do zumbido foi diretamente proporcional à duração da estimulação.

Discussão

Os trabalhos publicados utilizando a estimulação magnética transcraniana em

pacientes com zumbido não apenas colocam a EMT como uma nova alternativa ao tratamento do zumbido como confirmam o envolvimento do sistema nervoso central como parte de sua fisiopatologia.

O sistema nervoso central está constantemente sujeito a alterações funcionais, através da neuroplasticidade neuronal. Já foi demonstrado que mínimas alterações nas vias auditivas periféricas podem cursar com alterações concomitantes nas vias auditivas centrais e mudanças nos mapas tonotópicos (10, 50-52). Isto significa que a perda auditiva de origem periférica pode ativar a neuroplasticidade das vias centrais *per se*, independente da presença do zumbido. Este fato deve ser considerado na análise dos trabalhos revisados, já que todos avaliaram pacientes com zumbido e perda auditiva associada, que representam um subgrupo comum.

A maioria dos autores que utilizaram EMT em pacientes com zumbido estimulou o córtex temporal ou têmporo-parietal (13, 14, 16, 19, 21, 34, 49). Tais regiões são consideradas a via final das aferências auditivas e são bastante atingidas pelo processo de neuroplasticidade decorrente da perda auditiva, que poderia estar relacionada à perpetuação do zumbido. Teoricamente, a inibição da atividade desta região através da EMT de baixa frequência, reduziria a hiperatividade e conseqüentemente melhoraria os sintomas como o zumbido e a hipersensibilidade auditiva. Os resultados têm mostrado que a EMT é eficaz no tratamento de aproximadamente 50% dos casos de zumbido (16, 19, 29, 47, 53), porém nenhum estudo avaliou a hipersensibilidade auditiva.

Alguns parâmetros devem ser considerados para aumentar a efetividade da EMT, como o uso de correntes elétricas de alta ou baixa frequência, o tempo de zumbido, local da estimulação, o número de pulsos, e atividade do giro do cíngulo

como um preditor de resposta à estimulação. Em relação ao tempo de zumbido, De Ridder demonstrou que a estimulação de alta frequência (excitatória) sobre a região temporal, foi mais eficaz para melhorar o zumbido com menor duração, enquanto a estimulação de baixa frequência (inibitória) foi mais eficaz para controlar os casos de zumbido mais crônicos (23). Isto sugere que pacientes com menos tempo de zumbido podem ter uma atividade no córtex temporal menor do que a dos pacientes com zumbido crônico, já que os primeiros responderam à estimulação excitatória e os últimos, à estimulação inibitória, pois o córtex pode ter sofrido o processo de neuroplasticidade por mais tempo. Em relação ao número de pulsos, quanto maior a quantidade utilizada, maior a chance de redução do zumbido (54). Em relação à atividade do giro do cíngulo, há várias evidências de que ativação do sistema límbico também está relacionada com o zumbido (6, 40, 52). No caso da EMT, Plewnia em 2006 demonstrou que pacientes com zumbido que apresentam maior atividade no giro do cíngulo, área relacionada ao sistema límbico, apresentaram melhor resposta clínica à EMT (19).

Algumas limitações importantes destes estudos são: a) a amostra pequena e a falta de um grupo controle (13, 14, 16, 19, 21, 34, 49); b) o período de washout de 14 dias nos estudos crossover (13, 21), pois o efeito da EMT real pode ter perdurado mais do que este período e ter influenciado os resultados do segundo grupo testado; c) quando os mesmos pacientes recebem tanto a EMT ativa quanto a placebo, podem apresentar melhor resposta à EMT ativa por facilmente diferenciá-la da EMT placebo; d) a inclusão de pacientes com perda auditiva associada ao zumbido, uma vez que as alterações decorrentes de neuroplasticidade evidenciadas nos exames de

neuroimagem iniciais poderiam ser causadas tanto pelo zumbido quanto pela perda de audição.

Apenas dois autores realizaram avaliação por neuroimagem antes e após a estimulação para correlacionar os achados clínicos às alterações funcionais (24, 27). Apesar da casuística pequena, o segundo autor encontrou diminuição da atividade no córtex temporal esquerdo nos exames após a EMT e a associou à melhora clínica do zumbido obtida após a estimulação. Este achado confirma a hipótese de que a persistência do zumbido está relacionada a alterações no córtex temporal esquerdo, realçando a importância da utilização da estimulação magnética transcraniana como forma de tratamento do zumbido.

A maioria dos estudos avalia os efeitos imediatos da estimulação (13, 14, 24, 29, 30, 55). Os efeitos positivos a médio e longo prazo (1 e 6 meses) foram recentemente observados por Plewnia et al e Kehr et al. (19, 22). Estes achados são de grande importância, pois possibilitam a utilização da estimulação como uma forma de tratamento mais duradoura.

Grande parte dos pacientes com zumbido apresenta traços de ansiedade e depressão. Os exames de PET e SPECT mostram que há uma alteração da atividade do sistema límbico nestes pacientes. Por estar localizado profundamente no cérebro, não pode ser estimulado diretamente, mas a alteração da atividade da região temporal provocada pela perda auditiva e pela EMT pode, através de conexões neuronais, provocar ativação ou inibição de outras regiões cerebrais mais profundas, como do sistema límbico. A percepção do zumbido pode estar tanto relacionada à alteração da atividade das regiões temporais como de regiões do sistema límbico, mas não há dados ainda sobre os efeitos indiretos da estimulação magnética sobre o sistema

límbico de pacientes com zumbido.

Apesar das limitações metodológicas dos trabalhos publicados, os resultados apresentados são animadores. Entretanto, ainda não está bem estabelecido um protocolo de seguimento de cada paciente, como o que já existe nos casos de depressão. Apesar disso, as evidências recentes sobre a eficácia da EMT, associada ao efeito prolongado e às mudanças nos exames de neuroimagem, já sugerem um futuro promissor para a estimulação magnética transcraniana no tratamento do zumbido.

Conclusão

A estimulação magnética transcraniana vem rapidamente se consolidando como uma opção de tratamento dos pacientes com zumbido por causa de sua eficácia e da durabilidade do efeito recém-demonstrada. Além disso, a avaliação dos resultados por técnicas de neuroimagem funcional também demonstrou redução da atividade no córtex temporal esquerdo associada à melhora clínica do zumbido, o que corrobora a efetividade do tratamento e a hipótese de que a percepção do zumbido está relacionada a alterações no sistema nervoso central.

Referências bibliográficas

1. Coelho CCB, Sanchez TG, Bento RF. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*2004;8(3):284-9.
2. Rizzardo R, Savastano M, Maron MB, Mangialaia M, Salvadori L. Psychological distress in patients with tinnitus. *The Journal of Otolaryngology*1998;27(1):21-5.
3. Sanchez TG, Medeiros IRT, Coelhos FC, Constantino GTL, Bento RF. Frequência de alterações da glicose, lipídeos e hormônios tireoideanos em pacientes com zumbido. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*2001;5(1):142-7.
4. Sanchez TG, Bento RF, Miniti A, Câmara J. Zumbido: Características e Epidemiologia. Experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Bras de Otorrinolaringologia*1997;63(3):229-35.
5. Hazell JWP, Woods SM, Cooper HA, Stephens SD, Corcoran AL, Coles AA, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiology*1985;19(65-146).
6. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus). Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research*1990;8:221-54.
7. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy MS. The functional neuroanatomy of tinnitus / Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology*1998;50:114-20.
8. Lockwood AH. Tinnitus. *Neurol Clin*2005;23(3):893-900.
9. Pascual-Leone A, Walsch V. Transcranial Magnetic Stimulation. In: Pascual-Leone A, Walsch V, editors. *Brain Mapping: The Methods*. 2 ed. Oxford: Elsevier; 2002. p. 255-89.
10. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. 1 ed. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. Boston: Hodder Arnold Publication; 2002.
11. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*1993;89(2):120-30.
12. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF rTMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurosurg Psychiatry*1999;67:113-5.
13. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Galluci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to treat Parkinson Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2004;75(8):1171-4.
14. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*2000 Mar 25;355(9209):1073-5.
15. Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*2003 Feb;53(2):263-6.
16. Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, Marienhagen J, Maenner P, Jacob P, et al. Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport*2003 May 23;14(7):977-80.
17. Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry*2003 Oct 15;54(8):862-5.
18. De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol*2005 Jul;26(4):616-9.
19. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*2005 Apr;132(4):566-9.
20. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol*2006 Sep;13(9):996-1001.
21. Folmer RL, Carroll JR, Rahim A, Shi Y, Hal Martin W. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl*2006 Dec(556):96-101.

22. Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin*2006 May-Jun;36(3):145-55.
23. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr*2006 Summer;18(4):241-7.
24. Richter GT, Mennemeier M, Bartel T, Chelette KC, Kimbrell T, Triggs W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a case study. *Laryngoscope*2006 Oct;116(10):1867-72.
25. Kleinjung T, Steffens T, Sand P, Murthum T, Hajak G, Strutz J, et al. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg*2007 Oct;137(4):589-95.
26. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2007 Feb;78(2):152-6.
27. Smith JA, Mennemeier M, Bartel T, Chelette KC, Kimbrell T, Triggs W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope*2007 Mar;117(3):529-34.
28. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*2007 Mar;28(3):238-46.
29. Cacace AT. Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. *Hearing Research*2003;175:112-32.
30. Folmer RL, Griest SE, H. MW. Chronic tinnitus as phantom auditory pain. *Otolaryngol Head Neck Surg*2001;124(4):394-400.
31. Kaltenbach JA. Neurophysiologic mechanisms of tinnitus. *J Am Acad Audiol*2000;11:125-37.
32. Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. *Prog Brain Res*2007;166:369-75.
33. Langguth B, Hajak G, Kleinjung T, Pridmore S, Sand P, Eichhammer P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl*2006 Dec(556):102-5.
34. De Ridder D, De Mulder G, Verstraeten E, Seidman M, Elisevich K, Sunaert S, et al. Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochir Suppl*2007;97(Pt 2):451-62.
35. Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res*2007;166:37-45.
36. Kleinjung T, Steffens T, Langguth B, Eichhammer P, Marienhagen J, Hajak G, et al. [Treatment of chronic tinnitus with neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)]. *HNO*2006 Jun;54(6):439-44.
37. Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res*2007;166:359-67.
38. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2008 Feb;79(2):212-5.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O zumbido é um sintoma bastante freqüente, que acomete aproximadamente 15% da população (1). Em 20% dos casos, o zumbido provoca repercussões importantes na vida do paciente, podendo causar distúrbios do sono, da concentração e do equilíbrio emocional (1, 2). Sua etiologia é multifatorial e freqüentemente há associação de causas no mesmo indivíduo (3, 4). Cerca de 85% dos casos têm algum grau de perda auditiva associada. O tratamento deve ser personalizado para cada caso (5) e pode ser baseado no uso de medicamentos, na correção de distúrbios metabólicos ou hormonais, no uso de prótese auditiva ou na estimulação sonora. Apesar das várias possibilidades terapêuticas, nenhum tratamento isolado mostrou-se comprovadamente eficaz para a maioria dos pacientes.

Algumas teorias mais antigas realçam a importância das alterações na via auditiva periférica (cóclea e nervo auditivo) para o aparecimento do zumbido. Hazell et al. (6) sugerem que uma das causas do zumbido pode ser um dano desproporcional entre células ciliadas internas e externas. Lesão das células ciliadas externas, devido à perda auditiva, pode produzir uma redução das aferências ao sistema nervoso central e conseqüentemente redução dos estímulos eferentes inibitórios dos centros superiores sobre as células ciliadas. Esta redução da inibição pode afetar áreas da membrana basilar que estão preservadas, fazendo-a vibrar livremente e podendo ser um fator gerador de zumbido. Jastreboff (7) sugere que alterações na concentração de cálcio na endolinfa e células ciladas internas podem provocar alterações na despolarização das células ciliadas e na mobilidade da membrana basilar. A redução

dos níveis de cálcio pode provocar diminuição da capacidade de despolarização das células ciliadas internas, já que os canais de potássio são cálcio-dependentes, redução das contrações lentas das células ciliadas, aumentando as contrações rápidas, que podem ser percebidas como zumbido e por fim aumento da atividade espontânea do VIII par por liberação de neurotransmissores das células ciliadas (8). Em vista disto, os bloqueadores de canal de cálcio são utilizados como tratamento em pacientes com zumbido.

Mais recentemente tem sido sugerido o envolvimento do sistema nervoso central na fisiopatologia do zumbido. O sistema nervoso central está constantemente sujeito a alterações funcionais, através da neuroplasticidade neuronal. Quando ocorre uma deaferentação periférica, por exemplo, uma perda visual localizada em determinada região da retina ou amputação de membros, ocorre uma alteração da representação cortical e uma reorganização do córtex visual e somatossensorial. As áreas corticais vizinhas àquela região cortical tonotopicamente correspondente à região lesada expandem suas conexões sinápticas em direção à região lesada. Isso explica a percepção sensorial de um membro amputado quando alguma região cutânea próxima é estimulada (9). Por analogia, no sistema auditivo, a deaferentação periférica, representada por pequenas lesões na cóclea, restritas a determinadas frequências, provocam uma perda da representação no córtex auditivo naquela frequência lesada. Conseqüentemente ocorre uma expansão, por neuroplasticidade, da região cortical correspondente às frequências vizinhas em direção àquela região lesada (10-12). Lockwood et al. (10) Mühlnickel et al. (11) demonstraram, através da utilização de PET (“Positron Emission Tomography”) e magnetoencefalografia, respectivamente, a reorganização cortical no córtex auditivo de pacientes com

zumbido e perda auditiva. Esta neuroplasticidade decorrente de uma perda auditiva pode ser responsável pela geração do zumbido e da hipersensibilidade auditiva, que muitas vezes acompanha o zumbido, pois a estimulação de frequências vizinhas àquela região coclear lesada provoca uma ativação cortical maior do que a original, e aumento da percepção sonora (13-15). Esta teoria explica a persistência do zumbido em pacientes submetidos à ressecção do VIII par craniano (15).

Os exames de neuroimagem funcional têm permitido uma melhor avaliação do córtex auditivo e das alterações no sistema auditivo conseqüentes à estimulação auditiva e ao zumbido. Os exames disponíveis atualmente são SPECT (“Single Photon Emission Tomography”), PET (“Positron Emission Tomography”) e ressonância magnética funcional. Lockwood et al. (10, 12) demonstraram que quando pacientes sem zumbido são submetido a um estímulo auditivo, uni ou bilateral, os dois lobos temporais (direito e esquerdo) são ativados simultaneamente. Já pacientes com zumbido e perda auditiva, quando submetidos ao mesmo estímulo sonoro, também apresentam ativação em lobo temporal bilateral, porém com uma extensão maior do que em pacientes sem zumbido. Isso comprova a teoria da reorganização cortical que ocorre no lobo temporal em pacientes com zumbido e perda auditiva. Por outro lado, pacientes destros, com zumbido, quando são submetidos a exames de neuroimagem, porém sem uma estimulação sonora simultânea, apresentam um aumento da atividade no lobo temporal esquerdo quando comparados a pacientes sem zumbido. Esta ativação do lobo temporal unilateral (esquerdo nos destros) em pacientes com zumbido é considerada uma evidência da origem central do zumbido.

Considerando os achados de ativação do lobo temporal esquerdo em

pacientes com zumbido, por analogia, uma redução da atividade desta região cortical poderia provocar uma redução do zumbido. Surge então a possibilidade de utilizar a estimulação magnética transcraniana como forma de modulação da atividade cortical em pacientes com zumbido.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma forma não invasiva de modulação da excitabilidade cortical, introduzida na área de pesquisa clínica por Baker, em 1985 (16).

A EMT baseia-se no princípio de Faraday, em que uma corrente elétrica de forte intensidade, quando passa por um circuito elétrico, gera um campo magnético. Este campo magnético gerado é capaz de induzir um campo elétrico em um circuito elétrico localizado próximo à fonte geradora do campo magnético (17).

O estimulador gera uma corrente elétrica alternada de forte intensidade (5000 Amperes), que atravessa circuito elétrico até chegar a uma bobina. Esta bobina é isolada eletricamente do meio externo, fazendo com que apenas o campo magnético gerado pela corrente elétrica seja percebido. O campo magnético gerado é de aproximadamente 1,5 a 2,2 Tesla, e provoca a indução de um novo campo elétrico perpendicular à sua direção. A bobina é colocada sobre o couro cabeludo e o campo magnético gerado induz à formação de uma corrente elétrica nos neurônios corticais mais superficiais, atingindo uma profundidade de 1,5 a 2,0 cm da calota craniana. O crânio e o couro cabeludos são materiais isolantes, portanto a corrente elétrica que os atravessa é mínima, causando pouco desconforto.

A corrente gerada nos neurônios mais superficiais do córtex pode tanto inibir quanto aumentar atividade elétrica neuronal local. Quando a frequência dos estímulos magnéticos é maior que um pulso por segundo (1 Hz), a estimulação

magnética é denominada rápida ou de alta frequência. Nesse caso ocorrerá um aumento da atividade dos neurônios estimulados. Se a frequência dos estímulos for menor ou igual a um ciclo por segundo (1 Hz), a estimulação é dita lenta, ou de baixa frequência, e o efeito será uma inibição da atividade cortical da região estimulada. A estimulação utilizada neste estudo foi a de baixa frequência (1 Hz) considerada mais segura e confortável. Todas as formas de estimulação magnética seguem critérios internacionais de segurança (18). A intensidade da corrente a ser dada é calculada pelo limiar motor, uma padronização da intensidade da estimulação em cada paciente. O limiar motor é definido como a intensidade mínima necessária para produzir, a partir de dez estimulações consecutivas, cinco potenciais maiores que $50\mu\text{V}$, visualizados por eletroneuromiografia, no músculo abductor breve do polegar contralateral ao lado de aplicação da estimulação. Por ser confiável e fácil de ser determinado, tornou-se o nível de referência adotado nos estudos de EMT.

Na área neuropsiquiátrica, a EMT já é amplamente utilizada para o tratamento de patologias como depressão (19), epilepsia e doença de Parkinson (20). Há alguns estudos demonstrando sua utilidade nos casos de esquizofrenia com alucinação auditiva (21).

Atualmente existem poucos estudos sobre o efeito da EMT em pacientes com zumbido, e todos com a casuística muito pequena (22-28).

Até o momento, nenhum estudo de neuroimagem ou EMT avaliou pacientes com zumbido e audiometria normal. A perda de audição é um fator de confusão no momento da interpretação das imagens, já que a redução das aferências pelo nervo auditivo é capaz de diminuir a atividade nervosa no córtex auditivo e conseqüentemente gerar um processo de neuroplasticidade local (10). Além disso, os

estudos realizados utilizando a estimulação magnética em pacientes com zumbido avaliam apenas o efeito imediato, sem um seguimento a longo prazo (23, 25, 29, 30).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

1. Avaliar a eficácia da estimulação magnética transcraniana em uma amostra de pacientes com zumbido e audiometria normal através de parâmetros clínicos e de neuroimagem.
2. Determinar os efeitos a longo prazo da estimulação magnética transcraniana nos pacientes com zumbido e audiometria normal.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Exames de neuroimagem em zumbido (SPECT e PET)

SPECT (ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único) é um exame de neuroimagem funcional que avalia o fluxo sanguíneo cerebral. Utiliza radioisótopos (xenônio ou tecnécio) que se ligam às proteínas das hemácias e emitem fótons, com meia-vida variável, que são captados pelo tomógrafo. O tomógrafo reconstrói as imagens utilizando cores quentes para áreas corticais que apresentam aumento do fluxo sanguíneo e cores frias para regiões com fluxo sanguíneo reduzido. Áreas de hiperfluxo são acompanhadas por um aumento de atividade metabólica e elétrica, e os resultados são sempre comparados com um exame de um voluntário normal. A partir daí pode-se identificar focos de hiper ou hipoatividade cerebral que já foram associados a doenças como epilepsia, depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, etc.

Na última década alguns autores começam a utilizar SPECT em pacientes com zumbido e tentam correlacionar as imagens com os sintomas clínicos. Os primeiros autores a investigarem alterações neurológicas funcionais em pacientes com zumbido através de SPECT são Sataloff et al. (31). Realizaram um estudo retrospectivo com 191 pacientes com alguma alteração neurológica que realizaram SPECT em seu serviço no período de um ano. Considerando apenas o zumbido como sintoma, os autores encontram alteração do SPECT em 92% dos pacientes.

Shulmann et al. (32) realizaram SPECT em 52 pacientes com zumbido e observaram alteração do fluxo sanguíneo em 90% dos casos, alteração descrita como uma assimetria em lobo temporal medial direito e esquerdo (fluxo em região esquerda maior do que na região direita), principalmente na região do complexo amígdala-hipocampo, regiões ativas em distúrbios ansiosos. O complexo amígdala-hipocampo estaria relacionado à audição e memória, ou seja, à memória do zumbido, um sinal auditivo aberrante, além de ser uma área de transição entre percepção sensorial e a afetiva. A alteração da atividade cortical neste complexo provavelmente está relacionada a alterações afetivas presentes em pacientes com zumbido. São encontradas também alterações de fluxo em regiões frontal e parietal, possivelmente pelo fato destas regiões serem adjacentes e intercomunicantes ao lobo temporal, portanto conseqüentes a uma alteração em lobo temporal.

Além do SPECT, outro exame de neuroimagem funcional utilizado e muito citado na literatura é o PET (“Positron Emission Tomography”), ou tomografia por emissão de pósitron, que pode medir fluxo ou metabolismo cerebral, de acordo com o marcador utilizado. Os marcadores utilizados (Flúor18, Carbono11, Nitrogênio13, Oxigênio15, FDGlicose) e o método de aquisição das imagens diferem do SPECT, mas os resultados são semelhantes. Apesar do PET não ter sido utilizado neste estudo, alguns estudos serão citados para possibilitar comparação de achados.

Arnold et al. (33) são os pioneiros a investigar alterações corticais em pacientes com zumbido utilizando PET (FDG). Avaliam 11 pacientes com zumbido e observam aumento da atividade em lobo temporal esquerdo (área correspondente à área 41 de Brodmann).

Mirz et al. (34), Anderson et al (35) e Johnsrude et al. (36) realizam

posteriormente alguns estudos com PET em pacientes com zumbido e observam concordância entre os achados relacionados ao lobo temporal, mostrando aumento de atividade em lobo temporal esquerdo, principalmente na área relacionada ao córtex auditivo primário.

3.2 Estimulação magnética transcraniana em zumbido

Plewnia et al. (25) foram os primeiros autores a realizarem EMT em pacientes com zumbido. Visando avaliar qual a localização mais efetiva da EMT para a redução do zumbido, os autores estimularam oito regiões da calota craniana e quatro posições controle (figura 1), utilizando EMT de alta frequência (10 Hz, 3 segundos) em 14 pacientes com zumbido há mais de um ano. Obtiveram redução significativa do zumbido em 8/14 pacientes quando estimulados na região temporal esquerda e têmporo-parietal esquerda.

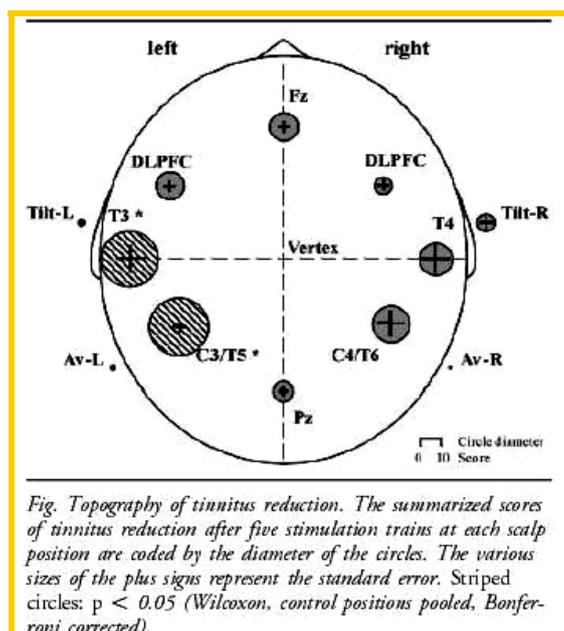


Figura 1 - Esquema das áreas estimuladas: regiões temporal D (T4), temporal E (T3), têmporo-parietal D (C4-T6), têmporo-parietal E (C3-T5), médio frontal (Fz), médio parietal (Pz), pré frontal D (DLPFC D) e pré frontal E (DLPFC E). As regiões marcadas com círculo maior e hachurado (T3 e C5-T3), respectivamente, temporal E e têmporo-parietal E, foram as que apresentaram melhor resposta à estimulação. (retirado de Plewnia et al. *Ann Neurol* 2003 Feb;53(2):263-6)

Langguth et al. (24) avaliaram o efeito da EMT em um paciente com zumbido há oito anos e disacusia neurossensorial moderada em altas frequências. Os autores realizaram PET e observaram um aumento da atividade metabólica no córtex auditivo primário esquerdo, área correspondente ao giro temporal superior esquerdo. No estudo piloto, o paciente foi estimulado por cinco dias. Após esta estimulação inicial, houve uma piora do zumbido nos dois primeiros dias, com melhora significativa após este período, que persistiu por quatro semanas. Foi realizada também no mesmo paciente, uma estimulação mais prolongada (quatro semanas consecutivas) com 1 Hz de intensidade de 110% do limiar motor. Após esta segunda estimulação, ocorreu abolição do zumbido na terceira semana após a estimulação. Os autores sugerem que a estimulação repetitiva pode afetar outras áreas corticais funcionalmente conectadas ao córtex auditivo primário, explicando assim a redução mais significativa e prolongada do zumbido, além de induzir plasticidade na área estimulada. Concluem, então, que esta estimulação em baixa frequência foi eficaz em reduzir a percepção do zumbido.

Eichhammer et al. (23) realizaram um estudo “crossover” duplo-cego em três pacientes com zumbido e perda auditiva. Aplicaram a EMTr por cinco dias (1Hz, 110% do limiar motor) guiada por neuronavegador de acordo com a região de maior metabolismo cerebral, obtida através da realização de PET. Dos três pacientes, dois apresentaram hiperatividade no córtex auditivo primário esquerdo. O primeiro paciente apresentou piora do zumbido no início da estimulação, mas depois apresentou redução do zumbido por até sete dias do fim da EMT, efeito não observado após a utilização da EMT placebo. O segundo paciente apresentou abolição do zumbido após primeira sessão de estimulação ativa, que se manteve por

até sete dias do fim da estimulação. Após a estimulação placebo, também obteve melhora do zumbido, porém menos acentuada do que após a estimulação ativa. O terceiro paciente estudado apresentou melhora discreta do zumbido tanto durante a estimulação ativa quanto após a estimulação placebo.

De Ridder et al. (37) aplicaram estimulação magnética transcraniana em 114 pacientes com zumbido unilateral. O local da estimulação foi no córtex auditivo contralateral ao lado do zumbido. As frequências utilizadas foram: 1, 3, 5, 10 e 20 Hz (90% do limiar motor), cada estimulação com 200 pulsos, o suficiente, segundo o autor, para provocar uma melhora do zumbido por alguns segundos. Os autores dividiram os resultados em três faixas de supressão do zumbido: 0 a 19%, 20 a 79% e 80 a 100%. Observaram que a melhora do zumbido é influenciada pelo tempo de zumbido: quanto mais crônico, maior a probabilidade de melhorar com a estimulação em frequências menores e quanto mais agudos, melhor a resposta à estimulação em frequências maiores.

Kleinjung et al. (26) realizaram um estudo em 14 pacientes com zumbido, sendo que cinco apresentavam audiometria normal. Todos foram submetidos a PET e apresentaram hiperatividade no córtex auditivo (12 do lado esquerdo e 2 do lado direito). A estimulação foi orientada por neuronavegação no local de máxima atividade metabólica demonstrada pelo PET. A frequência utilizada foi de 1 Hz, 110% do limiar motor, 2000 estímulos por dia por cinco dias consecutivos. Os pacientes apresentaram uma melhora significativa do zumbido após a estimulação ativa (11/14 pacientes), o que não foi observado após estimulação placebo. A melhora se sustentou por até seis meses após o tratamento em oito pacientes.

Em nosso meio, Fregni et al. (38) aplicaram EMT em sete pacientes com

zumbido (10 Hz, 120% do limiar motor) em um ciclo de três segundos (30 pulsos). Houve melhora do zumbido em três de sete pacientes quando aplicada na região têmporo-parietal esquerda.

Folmer et al. (39) realizaram estudo “crossover” com EMT ativa e placebo na frequência de 10 Hz (100% do limiar motor) em cinco ciclos de seis segundos (150 pulsos) durante cinco minutos no córtex temporal direito e esquerdo de 15 pacientes. Seis deles apresentaram redução do zumbido após a estimulação ativa (cinco após EMT do lado esquerdo e um após EMT do lado direito). Dois pacientes responderam após a estimulação placebo.

Londero et al. (40) aplicaram EMT lenta (1 Hz, 120% do limiar motor) em 13 pacientes com zumbido unilateral (dez com zumbido do lado esquerdo e três do lado direito). A EMT foi aplicada no córtex auditivo contralateral ao zumbido, área determinada através de ressonância magnética funcional. Realizaram uma sessão de 20 minutos (1200 pulsos) e utilizaram como controle a aplicação da EMT na região occipital. Cinco de treze pacientes responderam à EMT na região temporal (efeito durou de dois a dez dias) e dois de treze responderam à estimulação na posição controle.

Langguth et al. (41) realizaram EMT em 28 pacientes no córtex auditivo primário esquerdo, frequência de 1 Hz, 110% do limiar motor, por 10 dias consecutivos, 33 minutos por dias (2000 pulsos). Não foi utilizada estimulação controle. Foi observada melhora significativa do zumbido mantida até 13 semanas (período em que o grupo foi acompanhado).

Richter et al (22) avaliaram um paciente com zumbido e perda auditiva. Aplicaram EMT de 1 Hz, 110% do limiar motor, por cinco dias consecutivos (30

minutos, 1800 pulsos). Utilizaram PET antes e dois dias após o término da estimulação. A melhora mais importante do zumbido ocorreu após o término da EMT e persistiu por até 4 semanas. O PET realizado após a estimulação não mostrou alteração em relação ao exame inicial.

Kleijnung et al. (42) avaliaram 45 pacientes com zumbido, realizando 10 sessões de EMT lenta (1 Hz, 110% do limiar motor) no córtex auditivo primário esquerdo (sistema de neuronavegação). Não foi avaliado um grupo controle. De 45 pacientes, 18 apresentaram boa resposta. Os autores concluíram que quanto menor o tempo de zumbido e perda auditiva, melhor foi a resposta à EMT.

Plewnia et al. (27) avaliaram seis pacientes com zumbido através de um estudo “crossover” por 14 dias (14 dias EMT ativa e 14 dias EMT placebo). A área de aplicação da EMT foi a de maior ativação cortical, determinada pelo PET. Os autores observaram melhora do zumbido em cinco de seis pacientes. O grau de resposta à estimulação foi diretamente proporcional à atividade da região anterior do giro do cíngulo.

Smith et al. (28) obtiveram resultados diferentes. Realizaram EMT com 1 Hz de frequência, ativa ou placebo, em quatro pacientes por cinco dias consecutivos (estudo “crossover”). Realizaram PET antes e imediatamente após o tratamento. Todos os pacientes responderam bem à estimulação ativa. A melhora persistiu durante todo o período de acompanhamento de quatro semanas. Todos os pacientes apresentaram redução da assimetria no córtex auditivo após a estimulação.

Plewnia et al. (43) estudaram nove pacientes com zumbido e perda auditiva. Inicialmente foi realizado PET guiando a área de estimulação de EMT. Em relação ao resultado de PET, observou-se aumento do fluxo no lobo temporal médio e

inferior esquerdo, assim como no lobo têmporo-parietal direito e região posterior do giro do cíngulo. A estimulação realizada foi de 1 Hz por 5, 15 e 30 minutos na área de máxima ativação pelo PET. Os autores observaram que o grau de melhora do zumbido foi diretamente proporcional à duração da estimulação.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

O estudo foi realizado pelo Grupo de Pesquisa em Zumbido da Disciplina de Otorrinolaringologia em associação com o Serviço de Tratamento Biológico do Instituto de Psiquiatria e Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes foram informados sobre o estudo e puderam optar por participar ou não após orientação, leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A). O projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (protocolo 561-04). (Apêndice).

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

1. pacientes maiores de 18 anos e de ambos os sexos
2. presença de zumbido constante há mais de três meses, uni ou bilateral
3. audiometria tonal liminar normal (limiarses ≤ 25 dB nas frequências de 250 a 8000 Hz)
4. dominância destra

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

1. depressão (avaliada pela escala de Hamilton)
2. distúrbios ansiosos (avaliados pelo questionário de ansiedade de Beck)
3. doenças psiquiátricas ou neurológicas, incluindo a enxaqueca
4. uso de medicação antidepressiva, ansiolítica ou anticonvulsivante
5. marcapasso cardíaco ou objetos metálicos intracranianos
6. gestantes
7. dificuldade de comparecimento às sessões consecutivas de tratamento

4.2 Métodos

4.2.1 Procedimentos

4.2.1.1 Estimulação magnética transcraniana

A amostra final constou de 20 voluntários, dentre os 45 pacientes iniciais (um paciente desistiu antes do término da pesquisa), e foi randomizada em dois grupos:

1. Grupo EMT ativa: pacientes que receberam a estimulação magnética transcraniana repetitiva ativa (n=10)

2. Grupo EMT placebo: pacientes que receberam a estimulação magnética transcraniana placebo (n=9)

Foram realizadas cinco sessões de EMT em cinco dias consecutivos. Em cada sessão de 17 minutos, 1020 foram realizados com intensidade de 110% do limiar motor na frequência de 1 Hz sobre o córtex têmporo-parietal esquerdo, de acordo com outros estudos realizados (21, 26, 44-48).

A escolha do local da estimulação, córtex têmporo-parietal esquerdo, foi baseada em estudos prévios de estimulação magnética transcraniana e zumbido (21, 43, 44, 48). A bobina foi centrada na linha média entre as posições T3 e P3 (segundo posições padrões utilizadas no eletroencefalograma) com o cabo da bobina angulado a 45° da linha média.

Todos os pacientes utilizaram protetor auricular durante as sessões de estimulação.

A estimulação placebo foi realizada com uma bobina placebo que imita o som da estimulação ativa, sem produzir o campo magnético. Antes das sessões, todos os pacientes foram submetidos à avaliação do limiar motor, para que também sentissem a movimentação do dedo polegar quando o córtex motor fosse estimulado.

Em ambos os grupos, os parâmetros da EMTr foram idênticos (Quadro 1).

As características clínicas dos pacientes dos dois grupos estão mostradas na Tabela 1. Não houve diferença estatística em relação ao sexo, idade, tempo de zumbido e escore do THI entre os dois grupos.

Quadro 1 - Parâmetros utilizados na EMT ativa e placebo

Parâmetro	Estimulação Ativa	Estimulação Placebo
Determinação do Limiar Motor	Bobina ativa	Bobina ativa
Estimulação	Bobina ativa	Bobina placebo
Intensidade	110% limiar motor	110% limiar motor
Frequência	1 Hz	1 Hz
Local da estimulação	T3-P3	T3-P3
Tempo da estimulação	17 minutos	17 minutos
Número de sessões	5	5

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes que receberam EMT ativa e EMT placebo

	EMT ativa	EMT placebo	P
Masculino/feminino	4/6	3/6	0,778
Idade	43,1 ± 13,6 (30-61)	51 ± 11 (32-68)	0,186
Duração do zumbido (anos)	9,1 ± 7,0 1-20	5,6 ± 2,7 2-10	0,187
Escore no Tinnitus	29,8 ± 22,8	28,9 ± 23,8	0,933
Handicap Inventory	(6-80)	(8-74)	

4.2.1.2 Avaliação clínica

4.2.1.2.1 *THI*

Foi utilizada a versão traduzida e validada para o português do THI (“Tinnitus Handicap Inventory”) por Ferreira et al. em 2005 (49) nos seguintes momentos:

- antes do início da EMT
- 1 mês após
- 6 meses após

4.2.1.2.2 *Escala numérica*

Escala numérica de 0 a 10 para medida do grau de incômodo do zumbido, que foi realizada nos seguintes momentos:

- antes do início da EMT
- diariamente durante os cinco dias de estimulação
- semanalmente no primeiro mês
- mensalmente até seis meses

4.2.1.3 SPECT

Foi realizado em todos os pacientes antes e duas semanas após o término da

EMTr. Para isso, utilizou-se como radiofármaco o ^{99m}Tc -ECD, no volume equivalente a 740 - 1110MBq (20-30mCi) de atividade. Os pacientes permaneceram em sala de repouso no Serviço de Medicina Nuclear, onde foi realizada punção para acesso venoso e posterior repouso em decúbito dorsal horizontal, com mínimos estímulos auditivos e visuais, por 10 a 15 minutos, antes da administração endovenosa do radiofármaco. Após essa administração, os pacientes permaneceram 30 minutos em repouso antes de serem encaminhados à sala de aquisição das imagens.

A aquisição das imagens foi realizada em câmara de cintilação dotada de dois detectores de amplo campo de visão, com colimadores específicos para estudos cerebrais, com órbita circular de 360°, com passos de 3°, em matriz de 128 x 128 e 100.000 contagens por “frame”. As imagens foram posteriormente reconstruídas por meio de “software” específico utilizando filtro de “Butterworth” com frequência de corte de 0,70 e número de ordem 5. A quantidade utilizada de radiofármaco foi muito pequena, não havendo necessidade de isolamento do paciente.

Na Figura 2 está o organograma dos procedimentos aos quais os pacientes foram submetidos.

4.2.1.4 Audiometria

Todos os pacientes foram submetidos à audiometria tonal e vocal antes e após o término da estimulação, para monitorizar a audição após o procedimento.

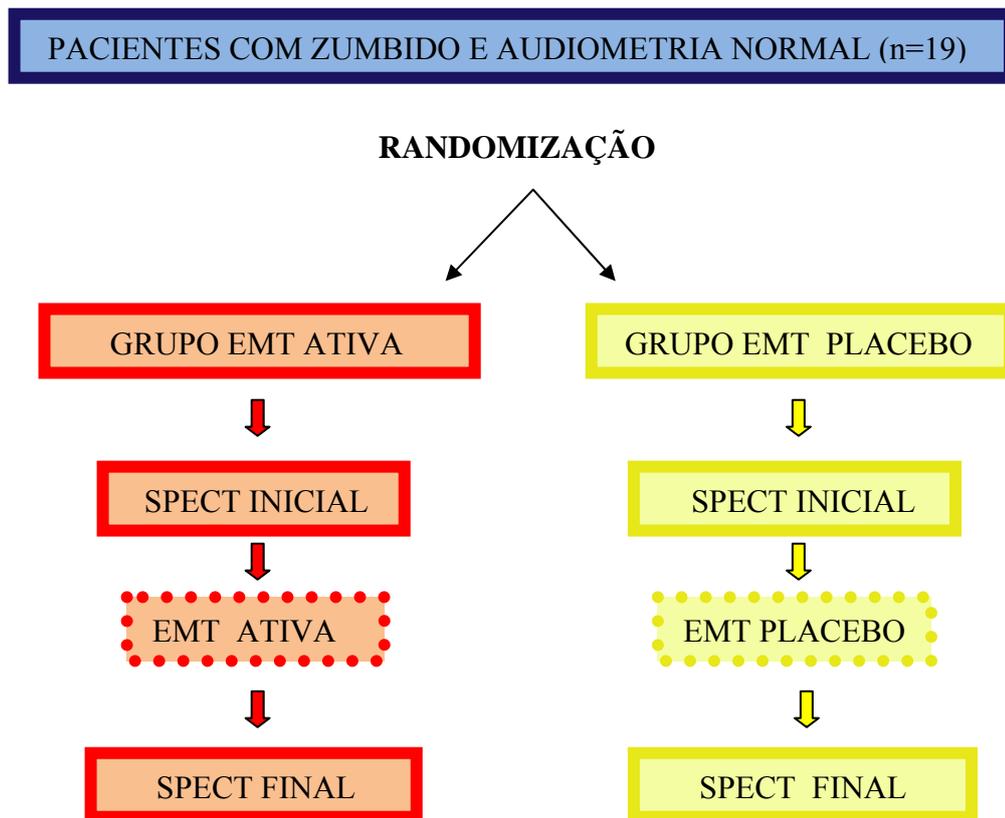


Figura 2 - Organograma da divisão dos pacientes em dois subgrupos: EMT ativa e EMT placebo

4.2.2 Análise estatística

4.2.2.1 THI

Os resultados do THI foram avaliados considerando a pontuação dos seus domínios (físico, emocional e catastrófico) e a pontuação total. O teste estatístico utilizado foi o teste “t-Student”. Foram realizadas avaliações em cada um dos grupos comparando os momentos:

- basal e 1 mês

- 1 mês e 6 meses

Foi realizada a análise de variância (ANOVA) entre os dois grupos nos momentos: basal, após um mês e após seis meses. Neste teste foi considerado apenas o escore do THI total.

Comparações múltiplas (de “Tukey”) entre os grupos EMT ativa e EMT placebo foram realizadas, utilizando o escore total do THI e os diferentes momentos de observação (basal, após um mês e após seis meses).

4.2.2.2 Escala numérica

Em cada um dos momentos da aplicação da escala numérica (diariamente na semana da EMT, semanalmente no primeiro mês pós EMT e mensalmente até seis meses) foi realizada média dos valores atribuídos pelos pacientes dos dois grupos e os resultados foram computados em um gráfico.

4.2.2.3 SPECT

O processamento das imagens foi realizado através do Método SPM (“Statistical Parametric Mapping”). O programa SPM analisa as imagens, de forma quantitativa voxel a voxel, utilizando o teste T. O Anexo B mostra como foram realizados o processamento e a análise das imagens do SPECT.

A avaliação dos resultados do SPECT foi realizada separadamente em cada um dos grupos (EMT ativa e EMT placebo) comparando o exame inicial e o exame realizado após o período de estimulação.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação clínica

5.1.1 THI

Em relação ao THI houve uma melhora significativa do zumbido no grupo submetido à estimulação ativa, que se manteve por até seis meses, em todos os domínios do THI. As maiores mudanças ocorreram nos domínios físico (p: 0,012) e catastrófico (p: 0,013) e menor no domínio emocional (p: 0,024). O mesmo não foi observado no grupo submetido à estimulação placebo (Tabela 2).

Tabela 2 - Média e desvio padrão do escore do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) nos dois grupos (EMT ativa e EMT placebo) nos três momentos: basal, um mês após e seis meses após a estimulação

EMT Ativa					
	Basal	p1	Mês 1	p2	Mês 6
THI total	29,8 ± 22,8	0,008	19,4 ± 17,6	0,496	22,8 ± 18,2
THI físico	12,4 ± 10,1	0,012	8,6 ± 8,0	0,138	9,2 ± 8,6
THI emocional	9,2 ± 9,0	0,024	5,6 ± 6,7	0,096	6,6 ± 7,1
THI catastrófico	8,2 ± 5,5	0,013	5,0 ± 5,5	0,134	7,0 ± 5,4
EMT placebo					
THI total	28,9 ± 23,8	1	28,9 ± 25,9	1	29,6 ± 23,5
THI físico	9,8 ± 11,3	0,377	10,7 ± 12,2	0,537	10,7 ± 11,8
THI emocional	9,6 ± 8,5	0,813	9,3 ± 9,8	0,104	10,2 ± 7,6
THI catastrófico	8,4 ± 6,1	0,282	7,8 ± 6,4	0,766	8,7 ± 6,3

NOTA: p1: diferença entre o escore do THI comparando os momentos Basal e Mês 1; p2: diferença entre o escore do THI comparando os momentos Mês 1 e Mês 6

As Figuras 3 e 4 mostram a redução significativa do escore do THI (total, físico, emocional e catastrófico) após as estimulações ativa e placebo, respectivamente, em três momentos: basal, após 1 mês e após 6 meses.

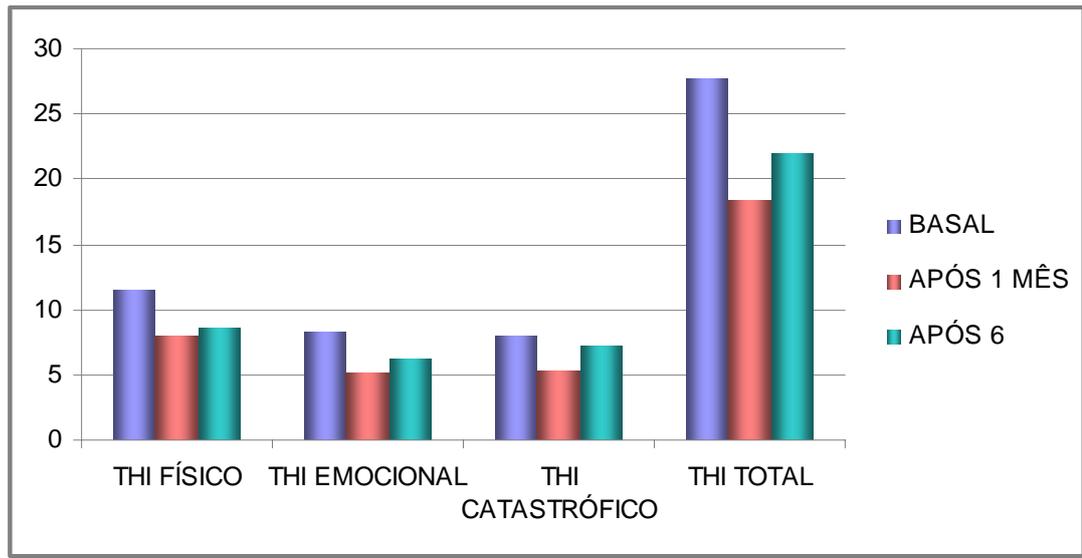


Figura 3 - Diferença entre os escores do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) no grupo que recebeu EMT ativa nos três momentos: basal, após 1 mês e após 6 meses

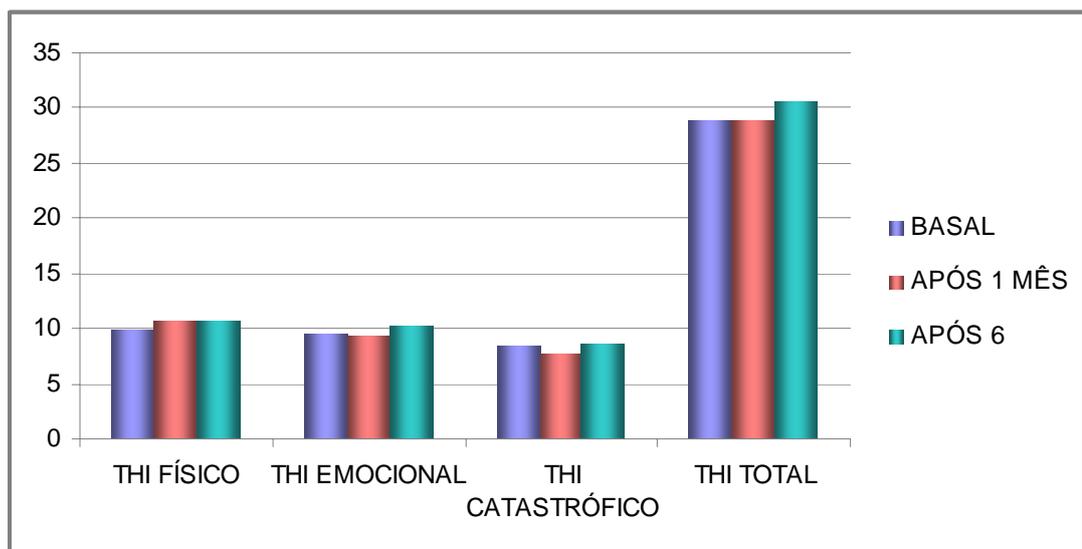


Figura 4 - Diferença entre os escores do THI (total, domínios físico, emocional e catastrófico) no grupo que recebeu EMT placebo nos três momentos: basal, após 1 mês e após 6 meses

A análise de variância do valor do THI total foi realizada e o resultado está na Tabela 3. Observamos que ocorreu uma alteração significativa do valor do THI ao longo do tempo ($F = 5,92$; $p = 0,006$) e alteração também do THI ao longo do tempo comparando os dois grupos, EMT ativo e placebo ($F = 6,27$; $p = 0,005$).

Tabela 3 - Resultado da análise de variância para cada aspecto observado

Variável	Fator	Valor F	p
	Grupo	0,30	0,594
THI total	Momento	5,92	0,006
	Grupo*Momento (interação)	6,27	0,005

Comparações múltiplas (de Tukey) entre os grupos EMT ativa e EMT placebo e os momentos de observação para o escore total do THI demonstrou uma redução significativa do THI tanto um mês ($p < 0,001$) quanto seis meses ($p = 0,023$) quando comparado ao momento basal após o período de EMT ativa. Não houve mudança significativa no grupo placebo em nenhum ponto. O resultado está mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparações múltiplas (de Tukey) entre os grupos e momentos de observação para o THI total

Comparação		Estimativa	Erro Padrão	Valor t	p
Placebo pré e	Placebo pós	0,00	2,21	0,00	>0,999
Placebo pré e	Placebo 6 meses	-0,67	2,21	-0,30	>0,999
Placebo pré e	Ativa pré	-0,91	9,57	-0,10	>0,999
Placebo pré e	Ativa pós	9,49	9,57	0,99	0,918
Placebo pré e	Ativa 6 meses	6,09	9,57	0,64	0,987
Placebo pós e	Placebo 6 meses	-0,67	2,21	-0,30	>0,999
Placebo pós e	Ativa pré	-0,91	9,57	-0,10	>0,999
Placebo pós e	Ativa pós	9,49	9,57	0,99	0,918
Placebo pós e	Ativa 6 meses	6,09	9,57	0,64	0,987
Placebo 6 meses e	Ativa pré	-0,24	9,57	-0,03	>0,999
Placebo 6 meses e	Ativa pós	10,16	9,57	1,06	0,893
Placebo 6 meses e	Ativa 6 meses	6,76	9,57	0,71	0,980
Ativa pré e	Ativa pós	10,40	2,10	4,96	<0,001
Ativa pré e	Ativa 6 meses	7,00	2,10	3,34	0,023
Ativa pós e	Ativa 6 meses	-3,40	2,10	-1,62	0,590

5.1.2 Escala numérica

Os resultados obtidos através da escala numérica foram paralelos com os do THI e demonstraram melhora do incômodo do zumbido após a EMT ativa, o que não ocorreu após a EMT placebo (Figura 5).

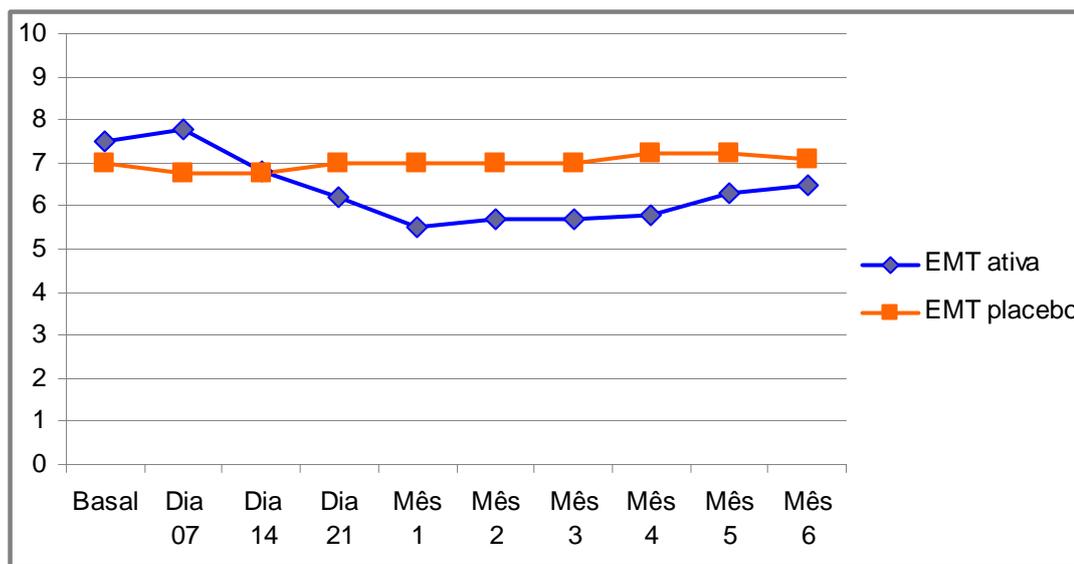


Figura 5 - Média dos valores da escala numérica de incômodo do zumbido de todos os pacientes de cada grupo antes e após a estimulação (dias 7, 14, 21 e meses 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Adotando-se um critério de rigor, optamos por avaliar um subgrupo de pacientes que apresentaram redução acentuada de pelo menos 10 pontos no escore do THI. Observamos que, no primeiro mês após o tratamento, 50% do grupo que recebeu EMT ativa apresentou esse grau de melhora, comparado a 0% do grupo da estimulação placebo. Na avaliação de seis meses, esse grau de melhora ocorreu em 40% e 22,2%, respectivamente.

5.2 SPECT

Comparando os dados do SPECT antes e duas semanas após a estimulação ativa, ocorreu uma redução da atividade neuronal nos lobos temporais direito e esquerdo e um aumento da atividade na região do uncus à direita e no giro do cíngulo

também à direita (Tabela 5).

Tabela 5 - Principais mudanças de fluxo sanguíneo mostradas pela análise do SPECT após a EMT ativa ($p < 0,01$)

Regiões Cerebrais	Coordenadas dos picos de voxels		
	X	Y	Z
Redução			
Lobo Temporal Esquerdo (Giro Inferior)	-54	-24	-20
Lobo Temporal Esquerdo (Sub-giro)	-52	-48	-4
Lobo Temporal Direito (Giro Fusiforme)	32	-38	-12
Lobo Temporal Direito (Giro Inferior)	46	-18	-30
Aumento			
Sistema Límbico Direito (Uncus)	20	4	-20
Sistema Límbico Direito (Giro do Cíngulo)	6	0	40

Em contrapartida, após a estimulação placebo, ocorreu um aumento da atividade no lobo temporal esquerdo, giro do cíngulo bilateralmente e na ínsula à direita (Tabela 6).

Tabela 6 - Principais mudanças de fluxo sanguíneo mostradas pela análise do SPECT após a EMT placebo ($p < 0,01$)

Regiões Cerebrais	Coordenadas dos picos de voxels		
	X	Y	Z
Redução			
Nenhuma área	-	-	-
Aumento			
Lobo Temporal Esquerdo (Giro Médio)	-58	-64	8
Sistema Límbico Esquerdo (Giro do Cíngulo)	-6	-38	36
Sistema Límbico Direito (Giro do Cíngulo)	4	2	38
Ínsula à Direita	36	10	4

5.3 Audiometria

Não houve mudança na audiometria dos pacientes após a estimulação, tanto no grupo submetido à estimulação ativa, quanto no grupo submetido à estimulação placebo.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O principal resultado do estudo foi uma redução significativa do incômodo do zumbido após cinco dias de estimulação magnética transcraniana ativa comparada com a estimulação placebo, que foi observada após um mês e seis meses de tratamento. A estimulação foi bem tolerada pelos participantes e nenhum efeito colateral relevante foi observado.

Estes achados estão de acordo com estudos prévios (25, 26, 41, 42, 44, 50), embora todos tenham utilizado um desenho “crossover” para aplicação do tratamento. Em nosso estudo, optamos por utilizar um desenho paralelo, que permite comparações e seguimento por longo prazo. Assim, a melhora detectada até seis meses do fim da estimulação ativa é de máxima importância, pois coloca a EMT como uma nova opção de tratamento, já que a melhora do zumbido ultrapassa o período de estimulação.

A perda de audição tem sido demonstrada como um fator preditor negativo ao resultado da estimulação magnética em estudos anteriores (42). Os resultados positivos deste estudo confirmam que a EMT é especialmente indicada em pacientes com zumbido e audiometria normal e sugere que a perda de audição pode representar um gatilho em curso na geração do zumbido e reduzir os efeitos imediatos e por longo prazo da EMT.

A análise do THI mostra melhora nos seus três domínios (físico, emocional e catastrófico). Juntamente com a melhora observada no incômodo causado pelo zumbido, avaliada com a escala análogo-visual, este estudo sugere que a EMT

melhora tanto a audição perceptiva quanto fatores emocionais relacionados ao zumbido.

A avaliação por neuroimagem antes e após as sessões de estimulação é um dos diferenciais deste estudo. Não há estudos na literatura que permitam a comparação com nossos dados. Os resultados do SPECT após a estimulação ativa demonstraram redução do fluxo sanguíneo nos giros temporais inferiores direito e esquerdo e aumento do fluxo no sistema límbico (uncus e giro do cíngulo) predominantemente do lado direito. Entretanto, alterações observadas neste estudo não correspondem ao córtex auditivo, onde a EMT foi realizada, mas na região inferior do córtex temporal. Esta área está primariamente envolvida em padrões de reconhecimento visual, memória visual e em uma extensão menor em integração audiovisual. Não há uma explicação muito clara para justificar porque a EMT na região têmporo-parietal esquerda pode provocar uma redução na atividade do córtex temporal inferior bilateralmente. Além do mais, nós não podemos diferenciar o quão extensas são as alterações relacionadas à EMT ou se elas refletem mais do que uma redução da severidade do zumbido. Podemos especular que a redução do zumbido após a EMT pode ser relacionada a mudanças na integração audiovisual, já que o treinamento audiovisual é uma estratégia no tratamento do zumbido [42].

Um aumento da atividade no giro do cíngulo foi observada tanto após a estimulação ativa quanto a estimulação placebo. Efeitos similares foram observados no giro do cíngulo após tratamento placebo em pacientes com depressão [36], sugerindo que estas mudanças são provavelmente relacionadas a efeitos de tratamentos inespecíficos, como expectativa ou atenção.

Os resultados do SPECT, entretanto, não suportam uma relação direta entre a

melhora do zumbido e a mudança da atividade neuronal na área estimulada. O fato de não observarmos esta relação pode ser devido a razões metodológicas, como o tempo de avaliação. Neste estudo optamos por realizar o SPECT duas semanas após o fim das sessões de estimulação devido ao fato de estudos anteriores sugerirem melhora máxima do zumbido após determinado intervalo após a EMT (51). A fim de obter mais informações sobre as alterações dinâmicas da atividade cerebral após a EMT, uma avaliação seqüencial com exame de neuroimagem seria ideal. Assim, torna-se difícil chegar a conclusões adicionais com os resultados do SPECT.

Uma das limitações deste estudo é a condição do controle. A bobina placebo imita o som da estimulação ativa, mas falta a sensação somatossensorial, não sendo uma condição de controle ideal. Entretanto, já foi demonstrado que o efeito da EMT no zumbido não é mediado por estimulação somatossensorial (37). Os pacientes do estudo não eram capazes de identificar se eram estimulados com estimulação ativa ou placebo, pois (1) eram ingênuos em relação à estimulação e (2) não era possível comparar a estimulação ativa ou placebo, pois eles apenas foram submetidos a apenas uma das duas condições, o que foi outra vantagem deste estudo paralelo comparado a outros estudos “crossover”.

Resumindo, este estudo com estimulação magnética transcraniana em pacientes com zumbido e audição normal confirmam resultados obtidos em estudos prévios, demonstrando uma redução do zumbido após a estimulação ativa e não após a estimulação passiva. Entretanto, a nova informação importante clinicamente relevante foi a melhora significativa obtida após a estimulação ativa e não após a estimulação placebo, mantida pelo período de até 6 meses de seguimento, uma ênfase adicional ao potencial da estimulação magnética como opção de tratamento ao zumbido crônico.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Este estudo permite as seguintes conclusões:

1. A estimulação magnética transcraniana é um método eficaz no tratamento de pacientes com zumbido e audiometria normal.
2. A melhora do zumbido foi observada pelo período de até seis meses do fim da estimulação.

ANEXOS

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I. Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Nome do paciente:.....
 Documento de identidade Nº : Sexo : M () F ()
 Data de nascimento:/...../.....
 Endereço: Nº Apto:
 Bairro: Cidade:
 CEP: Telefone: DDD (.....)

Responsável legal.....
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 Documento de identidade : Sexo: M () F ()
 Data de nascimento:/...../.....
 Endereço:..... Nº Apto:
 Bairro: Cidade:
 CEP: Telefone: DDD (.....)

II. Dados sobre a pesquisa científica

1. Título do protocolo de pesquisa:

Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana em Pacientes com Zumbido:
Avaliação Clínica e por Neuroimagem

2. Pesquisador:

Renata de Almeida Marcondes

Cargo/Função: Médica Otorrinolaringologista

Inscrição Conselho Regional Nº 97466

Unidade do HCFMUSP: Divisão de Clínica Otorrinolaringológica

3. Avaliação do risco da pesquisa:

() Sem risco () Risco mínimo () Risco médio
 (X) Risco baixo () Risco maior

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. Duração da pesquisa : 2 anos

III. Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa, consignando:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Nosso objetivo é verificar se a estimulação magnética transcraniana pode melhorar o seu zumbido.

Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Se o senhor concordar em participar, primeiro realizará um exame de neuroimagem chamado SPECT, semelhante à Tomografia Computadorizada, que mostra quais as regiões do cérebro que estão mais ativadas por causa do zumbido. Para isso será injetado um material parecido com o contraste da tomografia. Este exame dura cerca de 40 minutos e é realizado no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas, em um horário previamente combinado.

Depois de sabermos quais as áreas cerebrais ativadas, o senhor realizará a Estimulação Magnética Transcraniana. Ela já é muito usada para o tratamento da depressão, por exemplo, mas no Brasil ainda não foi usada para tratar o zumbido. Será feita por um médico habilitado, dentro de normas internacionais de segurança. Coloca-se uma touca parecida com a de natação sobre o couro cabeludo e, por cima dela, coloca-se uma bobina de ± 10 cm, conectada a um aparelho que emite uma corrente elétrica. Esta corrente gera um campo magnético que vai atingir o cérebro na região que vai ser estimulada. A corrente elétrica não entra em contato com a pessoa.

A estimulação será realizada em cinco sessões, em cinco dias consecutivos, de segunda a sexta feira, em um horário a ser combinado. Cada estimulação dura ± 30 minutos e faz um barulho alto, como cliques, por isso recomendamos o uso um plug nos ouvidos. Ela é realizada no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas. Os pacientes que concordarem em participar deste estudo poderão ser submetido à estimulação, ou poderão entrar em um grupo que será feita uma estimulação placebo. Os pacientes não saberão em que grupo entrarão. Todos aqueles que receberem a estimulação placebo, no fim do estudo, será comunicados e poderão realizar em seguida a estimulação propriamente dita.

Será fornecido atestado de comparecimento a todos os participantes da pesquisa.

2. Desconfortos e riscos esperados:

A estimulação é realizada dentro dos critérios de segurança internacionalmente conhecidos. Mesmo assim, o senhor pode sentir um pouco de desconforto por causa do som dos cliques ou por causa de contrações musculares involuntárias na região do couro cabeludo. Depois de cada sessão de estimulação, perguntaremos ao senhor se houve alguma mudança no seu zumbido.

Após uma semana da 5ª estimulação, o senhor vai realizar um novo SPECT, o mesmo exame realizado no começo, para checar se as áreas que estavam mais ativadas já estão normais. Terminada a pesquisa, o senhor vai ser acompanhado por um período mínimo de dois meses.

Benefícios que poderão ser obtidos:

A estimulação pode ser uma nova opção para o tratamento do zumbido, pois os estudos realizados fora do Brasil mostraram que ele pode diminuir ou desaparecer por um período de tempo de aproximadamente três meses.

3. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Tratamento convencional com medicamentos por via oral.

IV. Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa

Todas as pessoas que participarem da pesquisa, assim como os profissionais que as acompanham poderão ter acesso, a qualquer momento, às informações sobre os procedimentos e os resultados dessa pesquisa.

A identidade do indivíduo e todos os dados fornecidos por ele, assim como os resultados dos exames realizados serão confidenciais e sigilosos.

Caso desejem, os participantes podem desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo ao tratamento que estiverem fazendo na Instituição. Por outro lado, os indivíduos que quiserem conhecer os resultados desta pesquisa, receberão tais informações prontamente.

V. Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas

Em caso de dúvidas ligar para Renata de Almeida Marcondes, nos telefones 99013249 ou se preferir, mande um e-mail para renataam@uol.com.br

VI. Consentimento pós esclarecido

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2006.

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO B

Processamento e análise das imagens do SPECT

Após a obtenção das imagens pelo tomógrafo, as mesmas foram reconstruídas nos planos axial, sagital e coronal. Como parâmetro para avaliação, foi considerado um ponto virtual que é formado pela intersecção das linhas que passam pelas comissuras anterior e posterior do cérebro (utilizado com referência no atlas estereotáxico de Tailarach e Tournoux (1998).

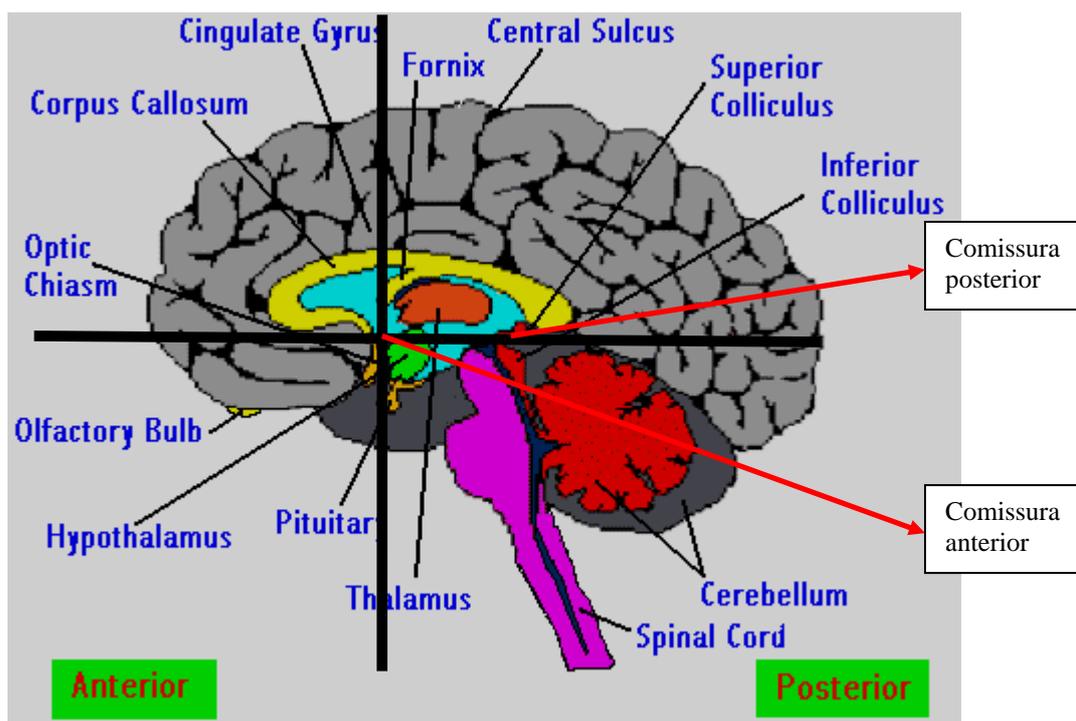


Ilustração que mostra a localização espacial das comissuras anterior e posterior

FONTE: <http://psyweb.com/Brain/Bimages/brain001.gif>

As coordenadas utilizadas são x, y, z. A coordenada x considera as posições direita (+) e esquerda (-) da linha média, a coordenada y considera as posições

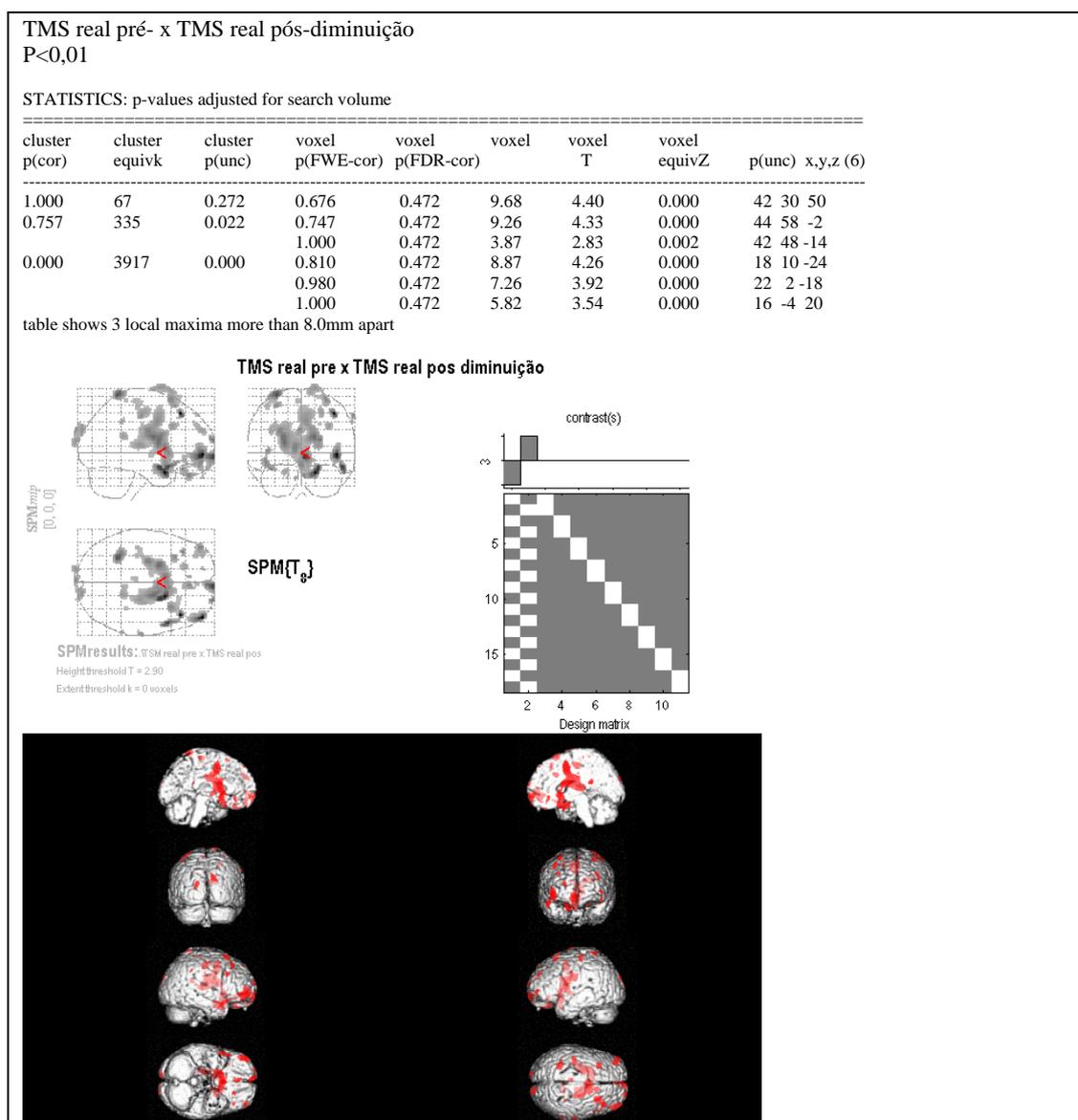
anterior (+) e posterior (-) da comissura anterior e a coordenada z considera as posições superior (+) e inferior (-) do plano que passa através das comissuras anterior e posterior.

O processamento das imagens foi realizado através do Método SPM (“Statistical Parametric Mapping”). O programa SPM analisa as imagens, de forma quantitativa voxel a voxel, utilizando o teste T. Para realizar o processamento pelo SPM, foi necessária a conversão das imagens para o formato “Interfile” no computador de processamento Macintosh, posteriormente transferidas para um processador Pentium III. Neste processador, as imagens foram convertidas para o formato “Analyse”, através do programa MRICro, versão 1.36, de autoria de Chris Rorden, disponível na página www.micro.com. As imagens foram posteriormente processadas utilizando o programa SPM versão 2000 (Wellcome Departamento f Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres), implementado no programa MATLAB, versão 6.0 (Mathworks Inc. Sherbon, MA).

O processamento das imagens no SPM envolveu os processos de normalização e suavização das imagens. Para a normalização, aplica-se o método linear de interpolação, que é a aplicação de uma deformação elástica dos volumes cerebrais para que um mesmo voxel (unidade volumétrica de imagem) de cada estudo corresponda à mesma localização, ou seja, à mesma coordenada x, y, z. Para suavização das imagens foi utilizado o filtro Gaussiano de FWHM (“Full Width at Half Maximum”) de 12 mm, cm o objetivo de melhorar a relação sinal-ruído e diminuir as diferenças de sulcos entre os indivíduos.

As interferências estatísticas para a formação dos mapas paramétricos estatísticos foram estimadas de acordo com o modelo linear geral. O programa do

SPM fornece o resultado através da demonstração das áreas de aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional em uma imagem do cérebro “de vidro”, além de uma tabela contendo os dados de localização dos voxels através das coordenadas x, y e z (Tallarach e Tournoux, 1998). Além disso, os valores de significância dos voxels e clusters, número de voxels de cada cluster e os valores corrigidos de significância dos voxels e clusters, através da correção de comparações múltiplas. Abaixo se vê um exemplo da página de resultados do SPM.



Na parte superior observa-se a tabela com os detalhes dos dados do resultado da interferência estatística e na parte inferior o cérebro de “vidro” com as áreas de alteração de fluxo demarcadas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

1. Coelho CCB, Sanchez TG, Bento RF. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia* 2004;8(3):284-9.
2. Rizzardo R, Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Salvadori L. Psychological distress in patients with tinnitus. *The Journal of Otolaryngology* 1998;27(1):21-5.
3. Sanchez TG, Medeiros IRT, Coelhos FC, Constantino GTL, Bento RF. Frequência de alterações da glicose, lipídeos e hormônios tireoideanos em pacientes com zumbido. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia* 2001;5(1):142-7.
4. Sanchez TG, Bento RF, Miniti A, Câmara J. Zumbido: Características e Epidemiologia. Experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Bras de Otorrinolaringologia* 1997;63(3):229-35.
5. Sanchez TG, Mak MP, Pedalini MEB, Levy CPD. Evolução do zumbido e da audição em pacientes com audiometria normal. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia* 2005;9(3):56-60.
6. Hazell JWP, Woods SM, Cooper HA, Stephens SD, Corcoran AL, Coles AA, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiology* 1985;19(65-146).
7. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus). Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research* 1990;8:221-54.
8. Sanchez TG, Zonato AI, Bittar RSM, Bento RF. Controvérsias sobre a fisiologia do zumbido. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia* 1994;1:2-8.
9. Rauschecker JP. Auditory cortical plasticity. *TINS* 1999;22(2):74-80.
10. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy MS. The functional neuroanatomy of tinnitus / Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 1998;50:114-20.

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 e teses. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

11. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Aug 18;95(17):10340-3.
12. Lockwood AH. Tinnitus. *Neurol Clin* 2005;23(3):893-900.
13. Moller A. Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000;11:115-24.
14. Folmer RL, Griest SE, H. MW. Chronic tinnitus as phantom auditory pain. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(4):394-400.
15. Cacace AT. Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. *Hearing Research* 2003;175:112-32.
16. Pascual-Leone A, Walsch V. Transcranial Magnetic Stimulation. In: Pascual-Leone A, Walsch V, editors. *Brain Mapping: The Methods*. 2 ed. Oxford: Elsevier; 2002. p. 255-89.
17. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. 1 ed. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. Boston: Hodder Arnold Publication; 2002.
18. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89(2):120-30.
19. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF rTMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurosurg Psychiatry* 1999;67:113-5.
20. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Galluci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to treat Parkinson Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1171-4.
21. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000 Mar 25;355(9209):1073-5.
22. Richter GT, Mennemeier M, Bartel T, Chelette KC, Kimbrell T, Triggs W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a case study. *Laryngoscope* 2006 Oct;116(10):1867-72.
23. Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry* 2003 Oct 15;54(8):862-5.

24. Langguth B, Eichhammer P, Wiegand R, Marienhegen J, Maenner P, Jacob P, et al. Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport* 2003 May 23;14(7):977-80.
25. Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2003 Feb;53(2):263-6.
26. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Apr;132(4):566-9.
27. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Feb;78(2):152-6.
28. Smith JA, Mennemeier M, Bartel T, Chelette KC, Kimbrell T, Triggs W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope* 2007 Mar;117(3):529-34.
29. Kleinjung T, Steffens T, Strutz J, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. [Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus]. *HNO* 2006 Sep;54(9):665-6.
30. Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Marienhagen J, Kleinjung T, Jacob P, et al. [Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of chronic tinnitus--are there long-term effects?]. *Psychiatr Prax* 2004 Nov;31 Suppl 1:S52-4.
31. Sataloff RT, Mandel S, Eyal M, Chan P, Caputo D, Sung K. Single-photon-emission computed tomography (SPECT) in neurotologic assessment: A preliminary report. *American Journal of Otology* 1996;17(6):909-16.
32. Shulman A, Strashun AM, Afriyie M, Aronson F, Abel W, Goldstein B. SPECT Imaging of Brain and Tinnitus-Neurotologic/Neurologic Implications. *Int Tinnitus J* 1995;1(1):13-29.
33. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M. 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* 1996;58:195-9.
34. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus - a PET study. *Hearing Research* 1999;134:133-44.
35. Anderson G, Lyttkens L, Hirvela C, Furmark T, M. T, Fredrikson M. Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol* 2000;120:967-72.

36. Johnsrude IS, Giraud AL, Frackowiak RSJ. Functional imaging of the auditory system: the use of positron emission tomography. *Audiol & Neurotol* 2002;7:251-76.
37. De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005 Jul;26(4):616-9.
38. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 2006 Sep;13(9):996-1001.
39. Folmer RL, Carroll JR, Rahim A, Shi Y, Hal Martin W. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006 Dec(556):96-101.
40. Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin* 2006 May-Jun;36(3):145-55.
41. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr* 2006 Summer;18(4):241-7.
42. Kleinjung T, Steffens T, Sand P, Murthum T, Hajak G, Strutz J, et al. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Oct;137(4):589-95.
43. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2007 Mar;28(3):238-46.
44. Rossi S, De Capua A, Ulivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Aug;78(8):857-63.
45. Langguth B, Hajak G, Kleinjung T, Pridmore S, Sand P, Eichhammer P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006 Dec(556):102-5.
46. Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res* 2007;166:359-67.

47. Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, Sand P, Hajak G, Steffens T, et al. Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Apr;138(4):497-501.
48. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Feb;79(2):212-5.
49. Ferreira PA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FCA, F. GFF. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português brasileiro. *Pró-Fono R Atual Cient* 2005;17(3).
50. Langguth B, Kleinjung T, Frank E, Landgrebe M, Sand P, Dvorakova J, et al. High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus. *Exp Brain Res* 2008 Feb;184(4):587-91.
51. Langguth B, Kleinjung T, Marienhagen J, Binder H, Sand PG, Hajak G, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosci* 2007;8:45.

APÊNDICE

APÊNDICE

CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA



DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.08.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 561/04, intitulado: "Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana em pacientes com zumbido: Avaliação Clínica e por Neuroimagem" apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Profa. Dra. Tanit Ganz Sanchez

Pesquisador(a) Executante: Dra. Renata de Almeida Marcondes

CAPPesq, 26 de Agosto de 2004.

PROF. DR. CLÁUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")