

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**O uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em  
processo de envelhecimento: uma revisão sistemática**

Bibiana Callegaro Fortes

Passo Fundo

2018

Bibiana Callegaro Fortes

O uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientador:  
Prof. Dra. Lia Mara Wibelinger

Passo Fundo

2018

CIP – Catalogação na Publicação

---

F738u Fortes, Bibiana Callegaro.  
O uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento: uma revisão sistemática. / Bibiana Callegaro Fortes. – 2018.  
53 f.: il.; 30 cm.

Orientadora : Prof. Dra. Lia Mara Wibeling.

Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –  
Universidade de Passo Fundo, 2018.

1. Tratamento médico. 2. Idosos. 3. Zumbido. 4. Avaliação. 5.  
Clonazepam. I. Wibeling, Lia Mara, orientadora. II. Título.

CDU: 613.98

# ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



**PPGEH**

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano  
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

**“O uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento: uma revisão sistemática”**

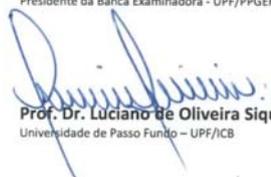
Elaborada por

**BIBIANA CALLEGARO FORTES**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
“Mestre em Envelhecimento Humano”

Aprovada em: 17/08/2018  
Pela Banca Examinadora

  
**Prof. Dra. Eliane Lucia Colussi**  
Presidente da Banca Examinadora - UPF/PPGEH

  
**Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira**  
Universidade de Passo Fundo - UPF/ICB

  
**Prof. Dra. Marlene Rodrigues Portella**  
Universidade de Passo Fundo - UPF/PPGEH

  
**Prof. Dra. Luciana Grolli Ardenghi**  
Universidade de Passo Fundo - UPF/ICB

## **DEDICATÓRIA**

Indubitavelmente, dedico todo esse trabalho ao meu marido e maior parceiro Mateus Picada Correa que esteve sempre ao meu lado me incentivando. Dedico também, ao nosso bebê Henrique, que está no forninho e acompanhou todo o processo da revisão sistemática em si.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Drs Luis Antônio Bettinelli e Marilene Rodrigues Portella que gentilmente me ajudaram a participar do processo de seleção, sem a ajuda de vocês nada disso teria começado.

Agradeço com todo o carinho a minha orientadora Prof. Dra Lia Mara Wibelinguer que nos momentos de desespero esteve ali me acalmando e me orientando, assim como o seu bolsista Matheus Santos Gomes Jorge, também colega de mestrado, por ter aceitado ser meu revisor na revisão sistemática, sem ele essa revisão não teria acontecido.

Sou imensamente grata a Sheila Cecagno que me deu aulas sobre revisão sistemática e metanálise - o cerne da minha dissertação.

Um agradecimento especial a minha amiga Luciana Barbosa que me ajudou com apoio moral e também nas dúvidas de formatação e afins.

E finalizo agradecendo aqueles que sempre estiverem presente ao longo dos meu 35 anos: a minha família, que tem como característica marcante preconizar os estudos e o crescimento intelectual.

## **EPIGRAFE**

“Nada se obtém sem esforço; tudo se pode conseguir com ele.”

Ralph Waldo Emerson

## RESUMO

Fortes, Bibiana Callegaro. O uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento: uma revisão sistemática. 53 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2018.

O zumbido é um sintoma bastante prevalente na população em geral, principalmente nos idosos, e o seu tratamento é ainda considerado um desafio na prática clínica diária. Dentre as terapias medicamentosas, tem-se o clonazepam, que é uma medicação utilizada rotineiramente como tratamento. Contudo, poucos são os estudos que afirmam a real eficácia desse medicamento para o alívio do zumbido. Objetivo: Verificar o efeito do uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento. Método: Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de acordo com os padrões do PRISMA e registrada no PROSPERO sob o número CRD42018087346. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO e Lilacs (Bireme) de artigos publicados até fevereiro de 2018, sem restrição de idiomas. Os critérios de inclusão considerados foram ensaios clínicos randomizados (ECR) em adultos com idade superior a 18 anos, portadores do sintoma zumbido em que a intervenção seria o uso de clonazepam com presença de grupo controle (medicamento ou placebo) usando algum instrumentação de avaliação para o zumbido. A pesquisa foi feita de forma independente por dois pesquisadores. Resultados: Dentre os 133 artigos identificados apenas dois preencheram os critérios de inclusão e, portanto, analisados. O resultado da escala visual analógica (EVA) foi o único instrumento coincidente dos estudos analisados, sendo esse o instrumento comparado por meio de metanálise. Totalizou-se um  $n= 96$  participantes. A média da EVA foi de 2,41 com IC 95% (3.62, 1.20). O teste para o efeito geral obteve  $p < 0.0001$ , sendo tal diferença significativa. A heterogeneidade foi de  $I^2= 49\%$ . Através da metanálise verificou-se que o clonazepam apresentou um efeito positivo com resultados estatisticamente significativos no tratamento do zumbido. No entanto, ressalta-se alguns contrapontos dos estudos, como uma amostra pequena, não muito homogênea, tempo curto de intervenção e parâmetros incertos quanto à avaliação do risco de viés o que deposita menor credibilidade na qualidade dos estudos. Conclusão: Esta revisão sistemática com metanálise sugere que o clonazepam é uma opção de medicamento no tratamento do zumbido. No entanto, a qualidade metodológica dos artigos incluídos, o pequeno tamanho de amostra e o período curto de intervenção sugerem que são necessários novos ECR sobre esse assunto.

Palavras-chave: 1. Zumbido. 2. Clonazepam. 3. Benzodiazepínico. 4. Revisão sistemática. 5. Ensaio Clínico Randomizado.

## ABSTRACT

Fortes, Bibiana Callegaro. **The use of clonazepam in the treatment of tinnitus in aging individuals**: a systematic review. 53 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2018.

Tinnitus is a prevalent symptom in the general population, particularly in the elderly, and its treatment is still a challenge in daily clinical practice. Clonazepam is a medication used routinely as a treatment. However, few studies have reported the actual efficacy of this drug for tinnitus relief. Objective: To verify the effect of the use of clonazepam in the treatment of tinnitus in individuals in the process of aging. Method: A systematic review was performed with a meta-analysis according to PRISMA standards and registered in PROSPERO under the number CRD42018087346. The surveys were carried out in the Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO and Lilacs (Bireme) databases of articles published until February 2018, with no language restriction. The inclusion criteria were randomized controlled trials (RCTs) in adults older than 18 years with tinnitus, in which the intervention would be the use of clonazepam in the presence of a control group (medication or placebo) using some evaluation instrumentation for the evaluation of tinnitus. The research was performed independently by two researchers. Results: Among the 133 identified papers, only two met the inclusion criteria and, therefore, were analyzed. The result of the visual analogue scale was the only coincident instrument of the analyzed studies, and was used to compare by means of meta-analysis. A total of  $n = 96$  participants was recorded. The mean of the visual analogue scale was 2.41 with 95% CI (3.62, 1.20). The test for the overall effect obtained was significant ( $p < 0.0001$ ). The heterogeneity was  $I^2 = 49\%$ . Through the meta-analysis it was found that clonazepam had a positive effect with statistically significant results in the treatment of tinnitus. However, some counterpoints of the studies are emphasized, such as a small sample, not very homogeneous, short intervention time and uncertain parameters regarding bias risk assessment, which places less credibility on the quality of the results. Conclusion: This systematic review with meta-analysis suggests that clonazepam is an option in the treatment of tinnitus. However, the methodological quality of the articles included, the small sample size and the short intervention period suggest that new RCTs on this subject are needed.

Key words: 1. Tinnitus. 2. Clonazepam. 3. Benzodiazepine. 4. Systematic Review. 5. Randomized Clinical Trials.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escala Visual Analógica .....	22
Figura 2 - Fluxograma de seleção de artigos com as causas de exclusão .....	36
Figura 3 - Grupos do artigo Han et al.(2012) usados para metanálise .....	41
Figura 4 - Metanálise: comparação do clonazepam com outra intervenção.....	41

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	37
Tabela 2 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão.....	39

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SL	Sistema Límbico
EVA	Escala Visual-Analógica
THI	Tinnitus Handicap Inventory
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
PCR	Proteína C Reativa
AASI	Aparelho de Amplificação Sonora Individual
TRT	Tinnitus Retraining Therapy

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1	<i>Processo de Envelhecimento na Otorrinolaringologia.....</i>	17
2.2	<i>O Zumbido ao longo do envelhecimento.....</i>	18
2.3	<i>Classificação do Zumbido.....</i>	18
2.4	<i>Fisiopatologia do Zumbido Neurosensorial.....</i>	20
2.5	<i>Avaliação dos pacientes com Zumbido.....</i>	20
2.5.1	Anamnese e exame físico.....	21
2.5.1.1.	Escalas e questionários.....	22
2.5.1.2.	Escala visual-analógica (EVA).....	22
2.5.1.3.	Tinnitus Handicap Inventory (THI).....	23
2.5.2	Exames laboratoriais.....	23
2.5.3	Exames audiológicos .....	23
2.5.4	Exames de imagem.....	24
2.6	<i>Tratamento do zumbido.....</i>	24
<b>3</b>	<b>PRODUÇÃO CIENTÍFICA I.....</b>	<b>30</b>
3.1	<i>Título.....</i>	30
3.2	<i>Resumo.....</i>	30
3.2.1	Palavras-chave.....	30
3.3	<i>Abstract.....</i>	31
3.3.1	Keywords.....	31
3.4	<i>Introdução.....</i>	31
3.5	<i>Método.....</i>	32
3.5.1	Estratégia de busca.....	33
3.5.2	Crerios de elegibilidade.....	34
3.5.3	Extração e análise dos dados.....	34
3.6	<i>Resultados.....</i>	35
3.7	<i>Discussão.....</i>	42
3.8	<i>Conclusão.....</i>	44
3.9	<i>Referências.....</i>	44
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
-------------------------	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

O zumbido é um sintoma bastante prevalente na população em geral, apresentando um aumento ao longo do processo de envelhecimento humano. Estima-se que na população idosa a prevalência seja de aproximadamente 33% (AL-SWIAHB; PARK, 2016; LIN; NIPARKO; FERRUCCI, 2011; SHARGORODSKY et al., 2010).

Cerca de 20 a 30% daqueles que relatam zumbido procuram por assistência médica e aproximadamente 2 a 4% destes referem ser incapazes de levar uma vida normal (SHARGORODSKY; CURHAN; FARWELL, 2010; TUNKEL et al., 2014; HENRY et al., 2008; SHEA; MCKINNON, 2017).

Em alguns indivíduos, este sintoma é encarado apenas como um leve ou desconfortável barulho no ouvido, não estando associado a outras preocupações. Todavia, em outros, é considerado como um transtorno que produz grande aflição, interferindo diretamente na qualidade de vida, causando problemas como estresse, ansiedade, dificuldade para dormir ou insônia. Alguns autores referem que o zumbido é considerado o terceiro pior sintoma manifestado pelo ser humano (SANCHEZ et al., 1997; SANCHEZ; FERRARI, 2004; SHARGORODSKY; CURHAN; FARWELL, 2010).

O zumbido pode ser o único ou o principal sintoma envolvido em diversas doenças, dessa forma, uma completa avaliação da região de cabeça e pescoço deve ser realizada em busca da etiologia para que o adequado tratamento seja realizado. Sabe-se que o zumbido ao longo do envelhecimento está veementemente relacionado com perda de audição e conforme a piora desse sintoma, mais sintomático é o zumbido. Da mesma forma que quanto mais ansioso e/ou depressivo um paciente pior a percepção desse sintoma. Devido à fisiopatologia complexa, às inúmeras etiologias para o zumbido e o fato desse sintoma sofrer influência de diversos fatores, principalmente os emocionais, o

tratamento do zumbido é ainda considerado um desafio na prática clínica diária (ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

Diversos tipos de tratamentos, como por exemplo, medicamentoso, estimulação elétrica, acupuntura, geradores de som, terapia de habituação do zumbido têm sido utilizados na tentativa de controle ou cura do zumbido (TUNKEL et al., 2014; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

Dentre as terapias medicamentosas, várias classes de medicamentos já foram empregadas na tentativa de resolução desse sintoma (ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014). O clonazepam, pertencente à classe dos benzodiazepínicos, é uma medicação bastante utilizada no tratamento do zumbido e poucos são os estudos que afirmam a real eficácia desse medicamento para o alívio desse sintoma (JOHNSON; BRUMMETT; SCHLEUNING, 1993; LECHTENBERG; SHULMAN, 1984; HAN et al., 2012), assim o objetivo deste estudo foi verificar o efeito do uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 *Processo de Envelhecimento na Otorrinolaringologia*

O envelhecimento da população é um processo inquestionável tanto em nível mundial quanto nacional. Dados da instituição americana *National Institute of Aging* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) mostram que o número de pessoas com 65 anos ou mais em 2010 era de aproximadamente 524 milhões e está previsto para o ano de 2050 uma população de 1.5 bilhões de idosos, sendo que o maior crescimento se remete ao países em desenvolvimento. Em nível nacional, em 2010 o número de pessoas com 60 anos ou mais era de 23,5 milhões (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011).

O envelhecimento é um processo fisiológico natural caracterizado por uma perda da capacidade funcional, tornando o indivíduo mais propenso a problemas biológicos, psicológicos e sociais. Com o avançar da idade, há um declínio natural nas funções orgânicas, dentre eles o aparelho auditivo, o vestibular, o respiratório, o digestório, fazendo, portanto, com que muitos sintomas otorrinolaringológicos se tornem prevalentes na população idosa (CHALIAN, 2009; SHEA; MCKINNON, 2017).

Frente a esse problema surgiu a Otorrinolaringologia Geriátrica que é uma subespecialidade ainda incipiente na Medicina do Brasil mas já reconhecida nos Estados Unidos desde 1988 quando ocorreu o *Geriatric Otolaryngology Cherry Blossom Conference* na cidade de Washington, resultando na publicação da monografia intitulada *Clinical Geriatric Otolaryngology*. Outros encontros ocorreram até que, finalmente, em 2007 nasceu a *American Society of Geriatric Otolaryngology* (ASGO) (CHALIAN, 2009) que tornou-se o sustentáculo do estudo da degeneração natural dos órgãos que constitui a Otorrinolaringologia.

## 2.2 *O Zumbido ao longo do envelhecimento*

Um dos principais sintomas otorrinolaringológicos que surgem ao longo do envelhecimento humano envolve o aparelho auditivo que é o zumbido. Também conhecido como tinnitus ou acúfenos, é definido como uma percepção consciente de um som na ausência de uma fonte externa geradora (AL-SWIAHB; PARK, 2016; MUCCI et al., 2014).

Mais de 50 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América já experimentaram esse sintoma em algum momento de sua vida, resultando em uma prevalência estimada de 10 a 15% (AZEVEDO; FIGUEIREDO, 2004; TUNKEL et al., 2014). De acordo com Shargorodsky, Curhan e Farwell (2010) a prevalência de zumbido na população norte-americana pode chegar a 25%. enquanto na população adulta da cidade de São Paulo pode chegar a 22% (OITICICA; BITTAR, 2015). Na população idosa estima-se que a prevalência de zumbido seja de aproximadamente 33% (AL-SWIAHB; PARK, 2016; LIN; NIPARKO; FERRUCCI, 2011; SHARGORODSKY et al., 2010).

## 2.3 *Classificação do Zumbido*

O zumbido pode ser classificado de diversas formas, sendo as mais utilizadas na prática diária as que o classificam quanto à pessoa ouvinte e quanto à fonte geradora (KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

Quanto ao ouvinte classifica-se em subjetivo e objetivo. O tipo subjetivo é o mais prevalente e é definido como um zumbido percebido apenas pelo paciente. Costuma estar associado à perda auditiva em cerca de 80 a 90% dos casos. O tipo objetivo é definido pelo som que pode ser também ouvido pelo examinador e

geralmente está relacionado a patologias vasculares ou musculares (KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011).

Quanto à fonte geradora, temos o zumbido gerado pelo sistema neurossensorial auditivo e o gerado pelas estruturas para-auditivas (FUKUDA, 2000; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014)

O zumbido gerado pela sistema neurossensorial, que é o mais frequente, é o proveniente de algum distúrbio das próprias estruturas da orelha interna e tem várias etiologias como: doenças otológicas, cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, farmacológicas, psicogênicas e costuma não ser pulsátil. Por outro lado, o zumbido gerado pelas estruturas para-auditivas é o som gerado por estruturas próximas ao aparelho auditivo, por exemplo a contração espontânea dos músculos do palato e da orelha média, a patência da tuba auditiva transmitindo o ruído da passagem do ar na nasofaringe e o zumbido pulsátil causado pela anomalia vascular no osso temporal (AZEVEDO; FIGUEIREDO, 2004; FUKUDA, 2000; KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; SHEA; MCKINNON, 2017).

O zumbido para-auditivo costuma ter sua etiologia identificada o que proporciona melhor prognóstico ao paciente por ser frequentemente passível de tratamento. Por outro lado, o zumbido neurossensorial, que é tipo o mais comum, é o que desanima tanto o paciente como o médico devido à dificuldade na terapia (KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; SHEA; MCKINNON, 2017).

#### *2.4 Fisiopatologia do Zumbido Neurosensorial*

A neurofisiologia explica que o zumbido mais sintomático ocorre devido à interação entre o Sistema Límbico (SL) e o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). O SL é responsável pelas emoções e comportamentos sociais e esse sistema é ativado quando o zumbido é associado com situações negativas que por si só piora a percepção do mesmo. As causas de associações negativas com o zumbido citadas por Branco-Barreiro (2004) são: o medo do novo e do desconhecido, presença contínua de um estímulo incontrollável pela pessoa, coincidência aleatória com desconforto físico e orientações negativas provenientes de familiares, amigos e/ou profissionais.

O SL exerce influência no SNA que tem como função a regulação do sistema cardiovascular, digestório, respiratório, temperatura corporal, metabolismo, secreção de glândulas exócrinas, e, finalmente, a manutenção constante do ambiente interno (homeostase). Com o SNA ativado pelo SL, o indivíduo com zumbido pode apresentar um aumento da frequência cardíaca, da respiratória, da pressão arterial, referir surgimento de insônia, de estresse e da ansiedade, portanto, aumenta significativamente o nível de desconforto, piorando a qualidade de vida do indivíduo (BRANCO-BARREIRO; KNOBEL; SANCHEZ, 2004; JASTREBOFF, 1990; ROSA et al., 2012).

#### *2.5 Avaliação dos pacientes com Zumbido*

Conforme citado previamente, o zumbido pode ser causado por inúmeras doenças. Dessa forma, o paciente portador desse sintoma necessita ser submetido a uma minuciosa anamnese, exame físico assim como a exames laboratoriais, de audição e de imagem (AZEVEDO; FIGUEIREDO, 2004; FUKUDA, 2000; KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

### 2.5.1 Anamnese e exame físico

À anamnese questiona-se o tempo de início do zumbido e o início do incômodo que nem sempre são coincidentes, se unilateral ou bilateral, contínuo ou intermitente, as características do zumbido (tipo apito, panela de pressão, ondas do mar, cigarra), o horário de predomínio dos sintomas, fatores desencadeantes e de alívio, intensidade do incômodo, sintomas associados como: perda de audição, plenitude aural, vertigem, otalgia, otorrêia, intolerância a ruídos. Interrogar doenças relacionadas ao zumbido como: doenças cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, otológicas, psiquiátricas, odontológicas, ortopédicas; se cirurgias prévias; hábitos alimentares (abuso de cafeína, de carboidratos, bebidas alcólicas); uso de medicações ototóxicas; história de exposição ao ruído com ou sem uso de equipamento de proteção individual (KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

Investigar os problemas que o zumbido está causando na vida do paciente como: preocupações (de uma doença grave, tumor, surdez), sintomas de ansiedade, irritabilidade, estresse, tristeza, desânimo, privação do sono, problemas de concentração. Quanto ao grau de incômodo que o zumbido pode causar existem algumas escalas e questionários que podem ser aplicado que serão comentados no tópico mais a frente (FIGUEIREDO; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2009; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

Ao exame físico, realiza-se um exame otorrinolaringológico completo incluindo avaliação da articulação têmporo-mandibular e a ausculta cervical (AZEVEDO; FIGUEIREDO, 2004; FUKUDA, 2000; KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO, 2011).

### 2.5.1.1. Escalas e questionários

Há na literatura uma variedade de escalas e de questionários que avaliam a intensidade e a repercussão do zumbido na qualidade de vida nos pacientes. Das validadas para a língua portuguesa, as mais utilizadas são: a escala visual-analógica (EVA) e o *Tinnitus Handicap Inventory* (THI).

### 2.5.1.2. Escala visual-análoga (EVA)

Solicita-se ao paciente que atribua uma nota de zero a dez para o incômodo provocado pelo zumbido com o auxílio de uma régua padronizada (Figura 1). Sendo que zero significa que o zumbido não causa nenhum incômodo e dez que o zumbido é insuportável (FIGUEIREDO; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2009; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

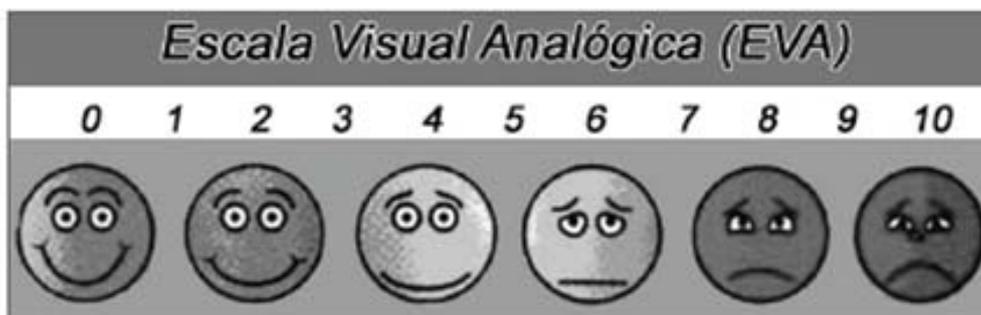


Figura 1. Modelo de Escala Visual-Analógica (EVA) utilizado.

Figura 1 - Escala Visual Analógica

### 2.5.1.3. Tinnitus Handicap Inventory (THI)

O THI foi desenvolvido por Newman, Jacobson e Spitzer (1996), validado para o Brasil em 2005, é um dos questionários mais respeitados para avaliação do zumbido. As perguntas avaliam os aspectos funcionais do zumbido (dificuldade de concentração e tendências anti-sociais), aspectos emocionais (raiva, frustração, irritabilidade, depressão) e aspectos catastróficos (desespero, sensação de impotência, sensação de "doença grave", perda de controle). Ao todo o questionário é constituído de 25 perguntas que tem como opção de respostas: Sim (4 pontos), Algumas Vezes (2 pontos) ou Não (nenhum ponto). Assim, o THI pode pontuar zero, quando o zumbido não interfere na vida do paciente, até 100 pontos, quando o grau de incômodo é grave (FERREIRA et al., 2005; FIGUEIREDO; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2009; NEWMAN; JACOBSON; SPITZER, 1996; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; SCHMIDT et al., 1996; TUNKEL et al., 2014).

### 2.5.2 Exames laboratoriais

Como citado previamente, o zumbido tem etiologia multifatorial, dessa forma, faz-se necessário uma investigação laboratorial básica visando investigar doenças metabólicas, anemias, sífilis, doença auto-imune, deficiência de zinco. Observam-se variações entre diversos autores, mas de forma geral solicita-se: hemograma completo, glicemia de jejum, perfil lipídico, função tireoidiana, marcadores inflamatórios como: velocidade de hemossedimentação (VHS), e proteína C reativa (PCR), VDRL, FTA-ABS, pesquisa para doença auto-imune (fator reumatoide, fator antinuclear, pesquisa de complementos) e dosagem de zinco sérico (FUKUDA, 2000; KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

### 2.5.3 Exames audiológicos

O zumbido está frequente associado a algum grau de perda de audição, portanto, a todos os pacientes com esse sintoma deve-se realizar uma avaliação da audição. Essa avaliação compreende uma audiometria vocal, tonal e imitanciometria com pesquisa de reflexo. Emissão otoacústica, potencial evocado auditivo do tronco encefálico, mensuração do zumbido quanto à tonalidade e à intensidade devem ser solicitados conforme o quadro clínico do paciente. Quanto à tonalidade do zumbido é válido lembrar da acufenometria que é uma técnica que tem como objetivo encontrar na audiometria tonal um tom puro que se aproxime do zumbido do paciente. É um exame cada vez menos utilizado nos dias atuais, pois depende da capacidade intelectual e concentração do pacientes em saber distinguir sons de tonalidade diferentes e depende também da experiência do examinador. No entanto, é uma técnica que quando realizada permite a monitorização da intensidade do zumbido e, por conseguinte, do tratamento (AZEVEDO et al., 2007; BRANCO-BARREIRO, 2004; FUKUDA, 2000; HENRY et al., 2008; ROSITO, 2011; TUNKEL et al., 2014).

#### 2.5.4 Exames de imagem

Exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética, angiografia, ultrassonografia devem ser solicitados de acordo com a suspeita diagnóstica e não como rotina. Casos como zumbido pulsátil, zumbido unilateral associado ou não a perda auditiva ou presença de sintomas neurológicos são exemplos que, indiscutivelmente, devem ser avaliados com exames de imagem (BRANCO-BARREIRO, 2004; FUKUDA, 2000; KOTZIAS; ONISHI; MENDES, 2011; ROSITO, 2011; TUNKEL et al., 2014).

### 2.6 *Tratamento do zumbido*

O zumbido apresenta diversas causas, dessa forma inúmeros tratamentos são propostos para esse sintoma, sendo que boa parte deles não tem embasamento científico (ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

---

O primeiro passo no tratamento é buscar a provável causa do zumbido para que esse possa ser tratado, por exemplo: cera impactada no condutivo auditivo externo, otites, patologias odontológicas como a disfunção da articulação têmporo-mandibular, distúrbios metabólicos. Uma vez cessada todas as possibilidades facilmente tratáveis do zumbido, o segundo passo é orientar o paciente (BRANCO-BARREIRO; KNOBEL; SANCHEZ, 2004; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

O zumbido tem um componente de percepção que é o som e o componente de reação a esse som ouvido por ele, e essa reação, conforme citado anteriormente, pode ser de irritação, ansiedade, depressão. Assim, o médico deve avaliar qual tipo de reação que o paciente está apresentando para poder orientar e conduzir da melhor forma possível o seu tratamento (JASTREBOFF, 1990; ROSA ET AL., 2012).

O paciente necessita ser orientado quanto a possibilidade de cura ou não do seu zumbido, saber a causa e prognóstico do mesmo. Deixar claro que a maioria das causas de zumbido são benignas e não malignas. Informar medidas preventivas como a exposição a sons altos e substâncias estimulantes ao sistema nervoso central. Avaliar o nível de incômodo e o quanto isso interfere na qualidade de vida do paciente, pois um grupo de pessoas pode ser depressivas e necessitam de avaliação psiquiátrica visando uma terapia medicamentosa ou uma terapia cognitivo comportamental (ROSA et al., 2012; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014). Ressalta-se aqui que esta última objetiva não apenas tratar patologias psiquiátricas, mas ensinar o paciente a lidar com seu zumbido de forma a mudar sua atitude reacional negativa para positiva. Martinez- Devesa realizou uma metanálise concluindo que esse tipo de terapia traz benefícios ao paciente.

Alguns estudos relatam que não há tratamento que cesse o zumbido primário e/ou dito neurosensorial de forma definitiva, contudo existem formas de aliviar os efeitos negativos do zumbido como irritação, ansiedade, problemas de concentração, distúrbios do sono, dificuldade para relaxar. Além do tratamento da doença de base

quando possível, das orientações e da terapia cognitivo comportamental, outras terapias disponíveis são: aparelho de amplificação sonora individual (AASI), terapia de enriquecimento sonoro e tratamento medicamentoso (BRANCO-BARREIRO; KNOBEL; SANCHEZ, 2004; TUNKEL et al., 2014).

Como o zumbido está intimamente relacionado com a perda de audição, principalmente ao longo do envelhecimento, uma estratégia utilizada para alívio do zumbido é o uso dos AASI que são os conhecidos aparelhos auditivos. O aparelho como o próprio nome diz tem a capacidade de amplificar o som no ouvido do paciente, assim, essa amplificação reduziria rapidamente a percepção do zumbido (mascaramento) em alguns pacientes ou gradativamente para facilitar o processo neurofisiológico da habituação que seria o princípio do *Tinnitus Retraining Therapy* (TRT) que é a terapia de enriquecimento sonoro (FERRARI; SANCHES, 2004; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; WILLIGER; LANG, 2014).

O TRT é definido como um som que atua com objetivo de modificar a percepção e/ou a reação do zumbido de forma positiva, uma vez que ele atua não apenas nas vias auditivas, mas também enfraquecendo as alças de ativação do sistema límbico e do sistema nervoso autônomo. O princípio não é cessar o zumbido, o mesmo se mantém presente nas vias auditivas, mas permitir com que o paciente deixe de perceber o sinal do zumbido diminuindo o seu grau de incômodo (JASTREBOFF, 2015; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

Vários estudos vêm demonstrando que o TRT está se tornando uma boa opção no tratamento para pacientes com zumbido, mostrando melhora do zumbido em 73% (SANCHEZ; FERRARI, 2002), 80% (JASTREBOFF; JASTREBOFF, 2003), 85% (LUX-WELLENHOF; HELLWEG, 2002) dos casos, assim como, demonstrou superioridade no tratamento quando comparado com o mascaramento (PGILLIPS; McFERRAN, 2010). Por outro lado, a literatura também relata que os estudos sobre o real benefício do TRT são desprovidos de qualidade, deixando claro que o TRT até

pode ser efetivo no tratamento, no entanto mais estudos envolvendo menos vieses e uma população maior devem ser conduzidos para que se possa chegar a uma conclusão (HOARE et al., 2011; HOBSON; CHISHOLM; EL REFAIE, 2012; PICHORA-FULLER et al., 2013).

Embora as evidências sejam poucas sobre a real eficácia do TRT, sabe-se que essa terapia não demonstrou efeitos colaterais ou qualquer outro tipo de morbidade, no entanto tem como desvantagem o alto custo e o risco de descontentamento (TUNKEL et al., 2014).

Na prática clínica observa-se a prescrição indiscriminada de medicamentos para o alívio do zumbido como: fitoterápicos, antidepressivos, ansiolíticos, antihistamínicos, anticonvulsivantes e outros, mas ainda sem muita evidência científica.

Das medicações mais prescritas tem-se:

- Extrato de ginkgo biloba: fitoterápico prescrito quase que rotineiramente por médicos como tratamento do zumbido, contudo revisões sistemáticas e metanálises não demonstraram benefício dessa medicação (HILTON; STUART, 2004; HILTON; ZIMMERMANN; HUNT, 2013; REJALI; SIVAKUMAR; BALAKI, 2004; TUNKEL et al., 2014).
- Antidepressivos (tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina): essa classe de medicação é bastante usada tendo em vista a associação de pacientes ansiosos e depressivos com zumbido. Embora a via auditiva seja rica em receptores de serotonina e que alterações nesses receptores possam alterar os potenciais auditivos, estudos incluindo revisão sistemática mostraram que as evidências são baixas sobre o uso de antidepressivos no tratamento do zumbido (BALDO et al., 2006;

BALDO et al., 2012; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014; TUNKEL et al., 2014).

- Anticonvulsivantes (gabapentina, carbamazepina): embora os anticonvulsivantes tenham potencial capacidade de suprimir a hiperatividade do centro auditivo que está relacionado com o zumbido, ensaios clínicos não demonstraram superioridade dessa droga quando comparado com o placebo (BAKSHAEI et al., 2008; HOEKSTRA et al., 2011; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).
- Benzodiazepínicos (clonazepam, alprazolam): Essa classe de medicação potencializa a ação do ácido gama-aminobutírico que é um neurotransmissor inibitório da via eferente cócleovestibular e assim inibe a hiperexcitabilidade do sistema auditivo diminuindo o zumbido. Alguns estudos mostraram que os benzodiazepínicos diminuíram o zumbido quando avaliados pela escala visual analógica (JOHNSON; BRUMMETT; SCHLEUNING, 1993; LECHTENBERG; SHULMAN, 1984), assim como quando o clonazepam foi comparado com a ginkgo biloba se mostrou efetivo (HAN et al., 2012). Outros estudos já não conseguiram mostrar diferenças significativas dos benzodiazepínicos quando avaliados pelo questionário THI (JALALI et al., 2009).

Dentre os benzodiazepínicos, no Brasil, o clonazepam é uma das medicações mais utilizadas para o zumbido pelo seu baixo custo. E como essa classe de medicamento tem efeito comprovado na redução da ansiedade e esse transtorno, conforme citado várias vezes, está intimamente relacionado com o zumbido, muitos médicos acabam prescrevendo essa droga com bastante frequência na prática diária. Contudo, a grande preocupação é a dependência química, o grau de sonolência, risco de demência principalmente na população idosa e o surgimento do zumbido após retirada dessa medicação principalmente nos pacientes mais ansiosos. Assim, se deve ter cautela

ao se prescrever essa droga, pelos efeitos colaterais e por faltarem estudos que comprovem a real eficácia dessa medicação (JOHNSON; BRUMMETT; SCHLEUNING, 1993; HAN et al., 2012; LECHTENBERG; SHULMAN, 1984; TREVOR; WAY, 2006; TUNKEL et al., 2014).

## 3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I

### 3.1 Título

O uso do clonazepam no tratamento do zumbido: uma revisão sistemática com metanálise.

### 3.2 Resumo

O zumbido é um sintoma bastante prevalente na população em geral, principalmente nos idosos, e o seu tratamento é ainda considerado um desafio na prática clínica diária. Dentre as terapias medicamentosas, tem-se o clonazepam, que é uma medicação utilizada rotineiramente como tratamento. Contudo, poucos estudos afirmam a real eficácia desse medicamento para o alívio do zumbido. Objetivo: Verificar o efeito do uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento. Método: Realizou-se uma revisão sistemática com metanálise nas bases de dados Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO e Lilacs (Bireme) de artigos publicados até fevereiro de 2018, sem restrição de idiomas. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados (ECR) com presença de grupo controle (medicamento ou placebo), em indivíduos com zumbido, idade superior a 18 anos, que a intervenção foi o uso do clonazepam e que utilizou algum instrumento de avaliação para o zumbido. A pesquisa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Resultados: Dentre os 133 artigos identificados apenas dois preencheram os critérios de inclusão. O resultado da escala visual analógica (EVA) foi o único instrumento coincidente nos estudos analisados, sendo esse o comparado por meio de metanálise. Totalizou-se um n= 96 participantes. A média da EVA foi de 2,41 com IC 95% (3.62, 1.20). O teste para o efeito geral obteve  $p < 0.0001$ , sendo tal diferença significativa. A heterogeneidade foi de  $I^2 = 49\%$ . Através da metanálise verificou-se que o clonazepam apresentou um efeito positivo com resultados estatisticamente significativos no tratamento do zumbido. Conclusão: Esta revisão sistemática com metanálise sugere que o clonazepam é uma opção de medicamento no tratamento do zumbido. No entanto, a qualidade metodológica dos artigos incluídos, os tamanhos da amostra e o período de intervenção sugerem que são necessários novos ECR sobre o tema estudado.

#### 3.2.1 Palavras-chave

1. Zumbido. 2. Clonazepam. 3. Benzodiazepínico. 4. Revisão sistemática. 5. Ensaio clínico randomizado.

### 3.3 Abstract

Tinnitus is a prevalent symptom in the population, particularly in the elderly. Its treatment is a challenge in daily clinical practice. Clonazepam is a medication used routinely as a treatment. Few studies have reported its efficacy for tinnitus relief. Objective: To verify the effect of clonazepam in the treatment of tinnitus in the elderly. Method: A systematic review and meta-analysis was carried out in the Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO and Lilacs (Bireme) databases of articles published until February 2018, with no language restriction. The inclusion criteria were randomized controlled trials (RCTs) in adults older than 18 years with tinnitus, in which the intervention would be the use of clonazepam in the presence of a control group (medication or placebo). Results: Among the 133 identified papers, only two met the inclusion criteria and, therefore, were analyzed. The result of the visual analogue scale was the only coincident instrument of the analyzed studies, and was used to compare parameters regarding bias risk assessment, which places less credibility on the quality of the results. Conclusion: This systematic review with meta-analysis suggests that clonazepam is an option in the treatment of tinnitus. The methodological quality of the articles included, the small sample size and the short intervention period suggest that new RCTs on this subject are needed by means of meta-analysis. A total of  $n = 96$  participants was recorded. The mean of the visual analogue scale was 2.41 with 95% CI (3.62, 1.20). The test for the overall effect obtained was significant ( $p < 0.0001$ ). The heterogeneity was  $I^2 = 49\%$ . Through the meta-analysis it was found that clonazepam had a positive effect with statistically significant results in the treatment of tinnitus. Some counterpoints of the studies are emphasized, such as a small sample, not very homogeneous, short intervention time and uncertain.

#### 3.3.1 Keywords

1. Tinnitus. 2. Clonazepam. 3. Benzodiazepine. 4. Systematic Review. 5. Randomized Clinical Trials.

### 3.4 Introdução

O zumbido é um sintoma bastante prevalente na população em geral, apresentando um aumento da sua prevalência ao longo do envelhecimento humano. Na população idosa estima-se que a prevalência de zumbido seja de aproximadamente 33% (SHARGORODSKY; CURHAN; FARWELL, 2010; AL-SWIAHB; PARK, 2016; LIN; NIPARKO; FERRUCCI, 2011).

Mais de 50 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América já experimentaram esse sintoma em algum momento de sua vida, resultando em uma

prevalência estimada de 10 a 15% (TUNKEL et al., 2014), sendo que na população norte-americana pode chegar a 25% (SHARGORODSKY; CURHAN; FARWELL, 2010), e na população adulta da cidade de São Paulo em 22% (OITICICA; BITTAR, 2015). Cerca de 20 a 30% daqueles que relatam zumbido procuram por assistência médica e aproximadamente 2 a 4% de todos aqueles com zumbido referem ser incapazes de levar uma vida normal sendo que alguns estudos chegam a relatar que até 20% consideram incapacitante, descrevendo inclusive casos de suicídio (SHARGORODSKY; CURHAN; FARWELL, 2010; TUNKEL et al., 2014; HENRY et al., 2008; SANCHEZ; FERRARI, 2004; SHEA; MCKINNON, 2017). Sanchez et al. (1997) cita que o zumbido é considerado o terceiro pior sintoma para o ser humano, sendo superado apenas pelas dores e tonturas.

Diversos tipos de tratamentos, como por exemplo, medicamentoso, estimulação elétrica, acupuntura, geradores de som, terapia de habituação do zumbido têm sido utilizados na tentativa de controle ou cura do zumbido (TUNKEL et al., 2014; ROSITO; ROYER; DEUTSCH, 2014).

Dentre as terapias medicamentosas, várias classes de medicamentos já foram empregadas na tentativa de resolução desse sintoma. O clonazepam, pertencente à classe dos benzodiazepínicos, é uma medicação bastante utilizada no tratamento do zumbido, porém poucos são os estudos que afirmam a real eficácia desse medicamento para o alívio desse sintoma, assim o objetivo deste estudo é verificar o efeito do uso do clonazepam no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento.

### 3.5 Método

A revisão sistemática foi realizada de acordo com os padrões do Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement*) e registrada no Prospero (base dados internacional em que se registra as revisões sistemáticas) sob o número CRD42018087346 e visou responder a seguinte pergunta:

---

---

“o clonazepam é efetivo no tratamento do zumbido em indivíduos em processo de envelhecimento?”.

### 3.5.1 Estratégia de busca

As pesquisas foram feitas na base de dados Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO e Lilacs (Bireme) de artigos publicados até fevereiro de 2018, sem restrição de idiomas.

A estratégia de pesquisa envolveu as seguintes descritores (Mesh), baseados nos dois primeiros elementos do PICO (paciente/problema; intervenção; controle/comparação; desfecho), com base em termos Medical Subject Heading (MeSH): *"Tinnitus"[Mesh] OR "Tinnitus" OR "Ringing-Buzzing-Tinnitus" OR "Ringing Buzzing Tinnitus" OR "Tinnitus, Tensor Palatini Induced" OR "Tensor Palatini Induced Tinnitus" OR "Tinnitus, Tensor Tympani Induced" OR "Tensor Tympani Induced Tinnitus" OR "Pulsatile Tinnitus" OR "Tinnitus, Pulsatile" OR "Tinnitus, Spontaneous Oto-Acoustic Emission" OR "Tinnitus, Spontaneous Oto Acoustic Emission" OR "Spontaneous Oto-Acoustic Emission Tinnitus" OR "Spontaneous Oto Acoustic Emission Tinnitus" OR "Tinnitus, Clicking" OR "Clicking Tinnitus" OR "Tinnitus, Leudet" OR "Leudet Tinnitus" OR "Tinnitus, Leudet's" OR "Leudet's Tinnitus" OR "Tinnitus, Leudets" OR "Tinnitus, Noise Induced" OR "Induced Tinnitus, Noise" OR "Noise Induced Tinnitus" OR "Tinnitus, Objective" OR "Objective Tinnitus" OR "Tinnitus, Subjective" OR "Subjective Tinnitus" OR "Tinnitus of Vascular Origin" OR "Vascular Origin Tinnitus" OR "Tinnitus, Vascular Origin" AND "Benzodiazepines"[Mesh] OR "Benzodiazepines" OR "Benzodiazepine Compounds" OR "Benzodiazepine" OR "1, 4 benzodiazepin derivative" OR "1, 4 benzodiazepine derivative" OR "1, 5 benzodiazepine derivative" OR "2, 3 benzodiazepine derivative" OR "2, 4 benzodiazepine derivative" OR "benzodiazepin derivative" OR "benzodiazepines" OR "benzodiazepinones" AND "Clonazepam"[Mesh] OR "Clonazepam" OR "Ro 5-4023" OR "Ro 54023" OR*

---

*“Antelepsin” OR “Rivotril” AND “Randomized controlled trail” [pt] OR “controlled clinical trial” [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR (“latin square” [tw]) OR placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evolution studies [mh] OR follow up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])*

### 3.5.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão considerados foram ensaios clínicos randomizados em adultos com idade superior a 18 anos portadores do sintoma zumbido em que a intervenção seria o uso de clonazepam com presença de grupo controle (medicamento ou placebo) usando alguma instrumentação de avaliação para o zumbido.

Os critérios de exclusão foram os artigos que não obedeceram os critérios de elegibilidade.

### 3.5.3 Extração e análise dos dados

Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores independentemente que leram os títulos e resumos buscando os artigos que atendessem os critérios de elegibilidade. As divergências foram resolvidas por discussão. Os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram adquiridos e analisados na íntegra.

Os desfechos procurados nos estudos foram a intensidade do zumbido ou a melhora da qualidade de vida avaliada por questionários e/ou escalas. Como medida foi

usado a média e o desvio padrão entre os grupos e como método estatístico de análise um modelo de efeito aleatório.

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada pelo teste de inconsistência ( $I^2$ ). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Todas as análises foram conduzidas com o *software* Rev- Man 5.3 (*Cochran Collaboration*).

Além dos dados do desfecho também foram extraídos: ano de publicação, primeiro autor, local de estudo, tamanho da amostra, idade e sexo dos participantes de cada grupo, o número de sujeitos em cada grupo, a intervenção usada como controle (doses, tempo de duração do tratamento). O risco de viés foi avaliado de acordo com as recomendações do manual da *Cochrane Collaboration*.

### 3.6 Resultados

Entre os 133 artigos identificados pela estratégia de busca, 129 artigos foram excluídos, assim, apenas 4 foram selecionados para uma leitura completa do texto e somente 2 preencheram os critérios de inclusão e, portanto, analisados. O fluxograma, representado na figura 2, mostra a estratégia de busca com as causas de exclusão dos 129 artigos.

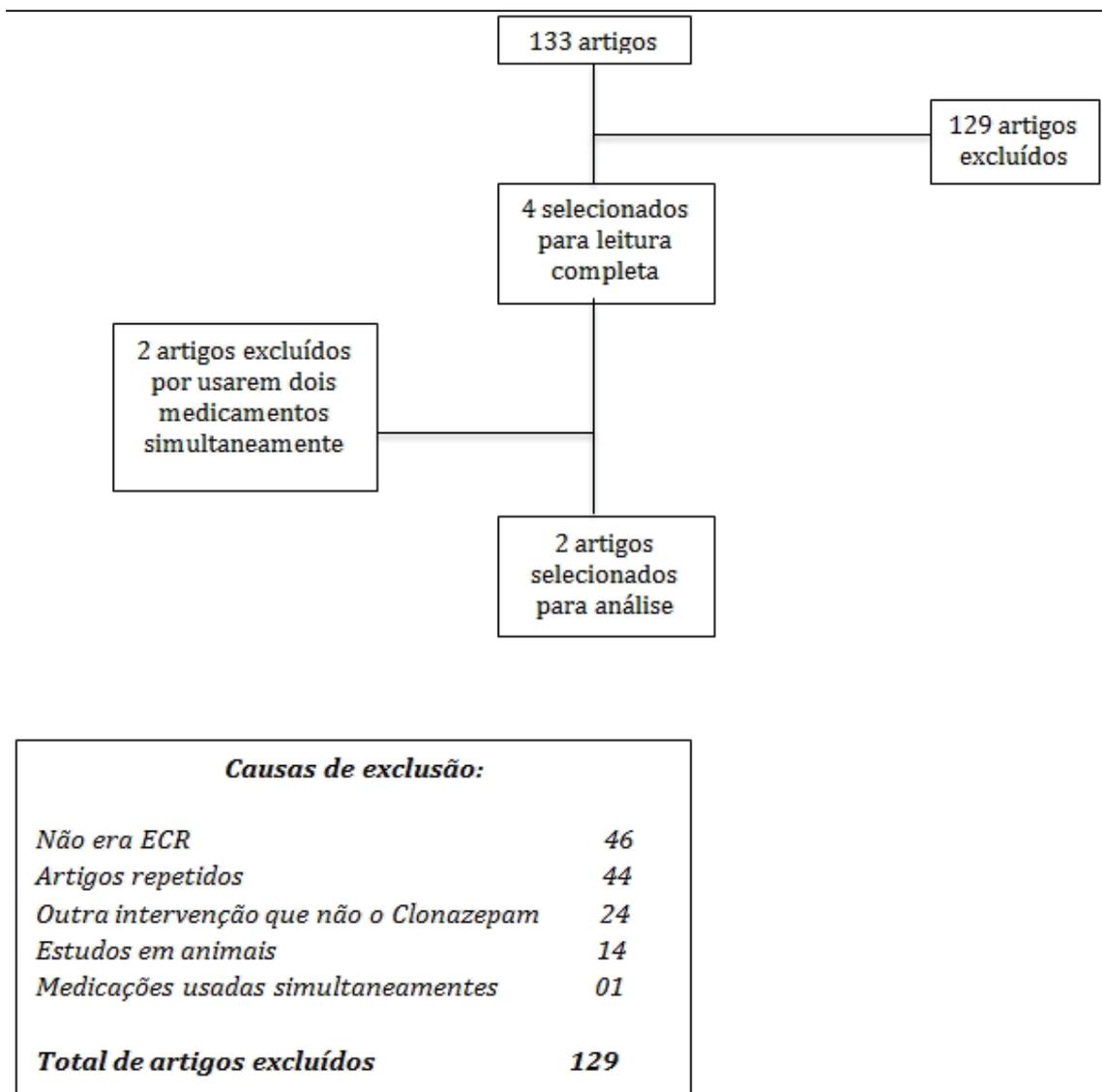


Figura 2 - Fluxograma de seleção de artigos com as causas de exclusão

Fonte: próprio autor

Nota: ECR (Ensaio clínico randomizado)

Os dois estudos foram avaliados para o risco de viés pelo Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção (Cochrane Handbook), conforme tabela 1 e as características dos estudos encontram-se na tabela 2.

Tabela 1 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outros vieses
<p>Baixo risco. 17% dos participantes não concluíram o estudo, saíram 6 dos 36, mas os grupos permaneceram homogêneos.</p>	<p>Baixo risco. O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.</p>	-
<p>Baixo risco. Perda de 41% no total (27 dos 65), saindo 46% do grupo do clonazepam (16 de 35) e saindo 37% do grupo da <i>Ginkgo biloba</i> (11 dos 30).</p>	<p>Baixo risco. O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.</p>	<p>Estudo cross-over. Todos os pacientes receberam as duas medicação com intervalo de 2 semanas sem fazer uso de nenhum que pode ter sido tempo insuficiente para eliminar todos os efeitos da droga.</p>

Autor Ano	Geração de Sequência Aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento do profissional e do participante
Bahmad et al. 2006	Incerto. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Cita que foi distribuído aleatoriamente apenas.	Incerto. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.	Incerto. O estudo não relata esta informação.
Han et al. 2012	Incerto. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Cita que foi distribuído aleatoriamente apenas.	Incerto. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.	Incerto. O estudo não relata esta informação.

Fonte: próprio autor

Tabela 2 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão

Autor Ano País	Desenho	Participação	Intervenção	Avaliação de desfechos
Bahmad et al. 2006 Brazil	ECR, prospectivo, controlado.	36 participantes com zumbido de origem coclear com mais de 6 meses (EVA>7), 6 foram excluídos, permanecendo 10 em cada grupo. Idade média dos grupos variaram de 48 a 49,9 anos, com proporção de homens e mulheres aproximadas (50-60% de mulheres em cada grupo).	<b>G1:</b> placebo <b>G2:</b> clonazepam (0.5 – 2mg/dia) <b>G3:</b> clonazepam (0.5 – 2mg/dia)+ gabapentina (300 - 900mg/dia)  Seguimento de 6 semanas	EVA
Han et al. 2012 Korea	ECR, prospectivo, controlado, cross-over	38 participantes de 16-80 anos com zumbido de 2 meses. Idade média dos grupos variaram de 58.1 a 58.2 anos, predominando homens nos dois grupos (63.2 a 78.9% em cada grupo).	<b>GA:</b> clonazepam por 3 semanas (0.5 – 2mg/dia) – pausa de 2 semanas - <i>Ginkgo biloba</i> (40-160mg/dia)por 3 semans <b>GB:</b> <i>Ginkgo biloba</i> (40-160mg/dia)por 3 semanas – pausa de 2 semanas - clonazepam por 3 semanas (0.5 –2mg/dia)  Seguimento de 8 semanas	Audiometria , Intensidade e Pitch do zumbido, THI EVA

Fonte: próprio autor

O resultado da escala visual analógica (EVA) foi o único instrumento coincidente dos estudos analisados, dessa forma, foi esse o instrumento comparado por meio de metanálise. Dos dois estudos selecionados:

- **Bahmad, Venosa e Oliveira (2006)** obtiveram um amostra de 36 pacientes que já partiram de um EVA  $>7$  e apenas esse instrumento foi usado como avaliação do tratamento. Os participantes foram randomizados em 3 grupos (Grupo 1 tratado apenas com placebo, Grupo 2 com clonazepam e o Grupo 3 com clonazepam associado a gabapentina). Para atingir o objetivo do nosso estudo apenas o grupo 1 e 2 foram usados para metanálise. Ao final de 6 semanas de tratamento, cada grupo consistiu de 10 participantes e a eles foi aplicado a escala EVA.
- **Han et al. (2012)** realizaram um estudo *crossover* de 8 semanas que consistiu na formação de dois grupos com 19 participantes cada. Antes do início do tratamento, vários instrumentos foram aplicados aos participantes como EVA, intensidade do zumbido, audiometria e a escala THI. O grupo A foi inicialmente tratado com clonazepam por 3 semanas, depois foram submetidos a 2 semanas sem tratamento (*wash out*) e após esse período foram submetidos a nova intervenção só que com *Ginkgo biloba* durante 3 semanas. O grupo B foi primeiramente tratado com *Ginkgo biloba* por 3 semanas, seguido de 2 semanas de *wash out* e finalmente tratado com clonazepam por 3 semanas. A todos os pacientes foram aplicados os questionários antes do início e após o primeiro tratamento, no final do período de *wash out* e após a segunda intervenção medicamentosa. Para a realização da nossa metanálise, foram selecionados os resultados do questionário da escala EVA, do grupo A após uso do clonazepam comparando com o resultado do Grupo B após uso da *Ginkgo biloba* e os resultados do grupo A após uso

da *Ginkgo biloba* comparando com os resultados do grupo B após uso do Clonazepam, conforme Figura 3.

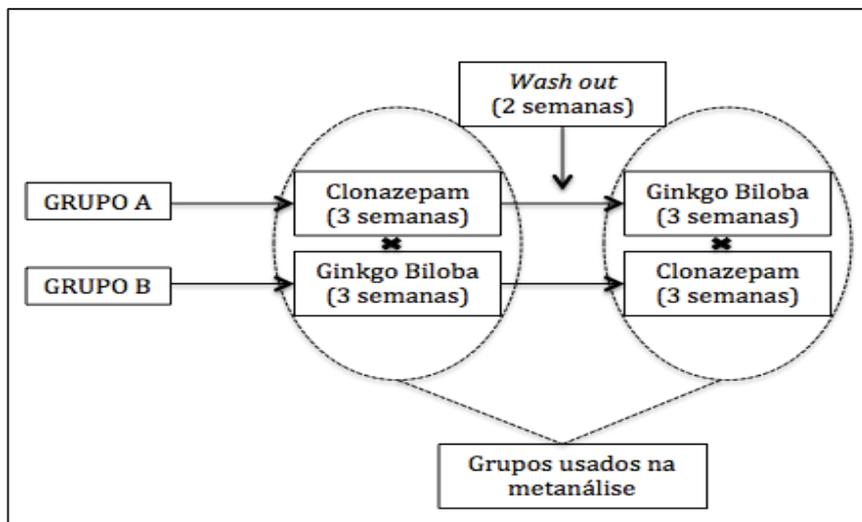


Figura 3 - Grupos do artigo Han et al.(2012) usados para metanálise  
Fonte: próprio autor

Assim, dos artigos que entraram para revisão sistemática, conseguiu-se realizar uma metanálise, totalizando 3 grupos com n= 96 participantes. A média da EVA foi de 2,41 com IC 95% (3.62, 1.20). O teste para o efeito geral, ou seja, o resultado do efeito da intervenção obteve  $p < 0.0001$ , sendo tal diferença significativa. A heterogeneidade foi de  $I^2 = 49\%$ , considerada uma heterogeneidade moderada.

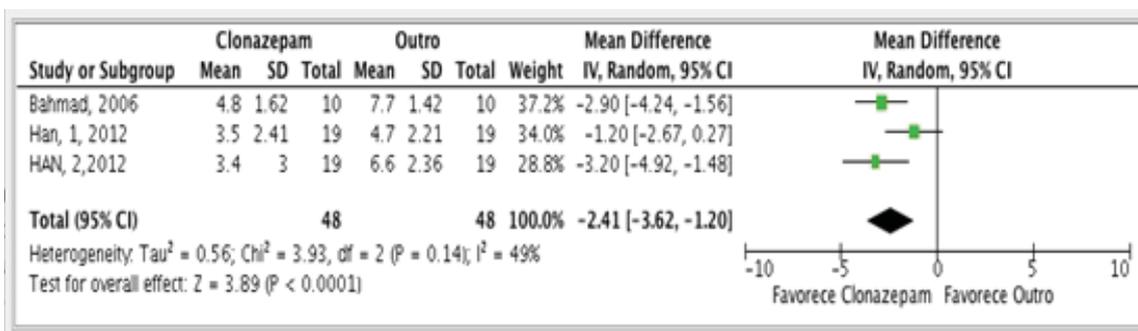


Figura 4 - Metanálise: comparação do clonazepam com outra intervenção  
Fonte: próprio autor

### 3.7 *Discussão*

Esta revisão sistemática objetivou verificar o efeito do clonazepam no tratamento dos pacientes com zumbido. Este medicamento, pertencente a classe dos benzodiazepínicos, constituem os fármacos sedativo-hipnóticos mais largamente utilizados. Possuem a propriedade de potencializar a ação do ácido gama-aminobutírico que é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e da via eferente cócleo- vestibular e assim inibe a hiperexcitabilidade do sistema auditivo diminuindo o zumbido (TREVOR; WAY, 2006). Além disso, o clonazepam tem efeito comprovado na redução da ansiedade e da insônia e sabe-se que esses transtornos estão intimamente relacionados com o zumbido (LECHTENBERG; SHULMAN, 1984; ROSA et al., 2012).

Dessa forma, observa-se que essa medicação é prescrita para o tratamento do zumbido, mas com pouco embasamento científico comprovando a real eficácia. Com isso, não há uma certeza do sucesso no tratamento, podendo ocorrer com o clonazepam, situação parecida com a Ginkgo Biloba, que continua sendo prescrita para zumbido apesar do estudos comprovando a sua ineficácia (HILTON; STUART, 2004; HILTON; ZIMMERMANN; HUNT, 2013; REJALI; SIVAKUMAR; BALAKI, 2004).

Os dois estudos desta revisão quando analisados separadamente mostraram benefício do uso do clonazepam quando comparado com o controle. No estudo de Bahmad et al. (2006) quando analisado apenas o grupo 1 (placebo) com o grupo 2 (clonazepam) observou-se favorecimento do uso do clonazepam no tratamento do zumbido, contudo o instrumento usado para avaliar o grau de melhora na intensidade do zumbido foi a EVA. Há de se considerar que a EVA é um instrumento de avaliação subjetiva que embora seja de fácil aplicação, sofre bastante interferência de fatores psicossomáticos e os pacientes apresentam dificuldade em apresentar a intensidade com os números, assim Azevedo, Oliveira, Siqueira e Figueiredo (2007) recomendam que esse instrumento seja associado a outro método para resultados mais fidedignos.

Nos dois grupos analisados dentro do estudo *crossover* de Han et al. (2012) também se observou favorecimento do uso do clonazepam quando comparado com a Ginkgo biloba e neste estudos vários instrumentos, além da EVA, foram usados para avaliação do desfecho (THI, Audiometria, Intensidade e Pitch do zumbido) que são instrumentos mais confiáveis para avaliar o zumbido. No entanto, é esperado que uma medicação, no caso o clonazepam, tenha efeito positivo ou melhores resultados quando comparado com a Ginkgo biloba que é uma medicação que vem sendo demonstrada pela literatura como ineficaz na terapia do zumbido (HILTON; STUART, 2004; HILTON; ZIMMERMANN; HUNT, 2013; REJALI; SIVAKUMAR; BALAKI, 2004).

Quando considerado os 3 grupos dos 2 estudos, através da metanálise verificou-se que o clonazepam apresentou um efeito positivo com resultados estatisticamente significativos no tratamento do zumbido. Todavia, é importante salientar que o nosso estudo apresenta algumas ressalvas que diminuem a sua robustez. Primeiro, o único instrumento coincidente em todos os grupos foi a EVA, porém este critério é subjetivo, dependendo da impressão pessoal e cognição do paciente para seu resultado.

Segundo, mesmo sendo ensaios clínicos randomizados, nosso números de pacientes (n=96) compreende uma amostra pequena e não muito homogênea  $I^2=49\%$ , considerada heterogeneidade moderada. Isso é explicado em parte por um dos estudos compreender participantes com zumbido de origem apenas coclear e no outro grupo participantes portadores de qualquer tipo de zumbido e também pelo fato de que no estudo do Bahmad *et al.* os participantes partiram de pontuação  $>7$  na EVA com o zumbido apresentando uma duração de 6 meses enquanto no estudo do Han *et al.* não foi exigido pontuação mínima como critério de inclusão e o zumbido tinha como duração de 2 meses, sabe-se que isso interfere no prognóstico do tratamento, pois, de forma geral é mais fácil se obter resposta com tratamento de um sintoma intenso e agudo do que sintomas crônicos e mais intenso.

Terceiro, como observado na tabela de avaliação do risco de viés dos estudos baseada nas recomendações do manual da *Cochrane Collaboration*, observa-se alguns parâmetros incertos como na geração de sequência aleatória, ocultação de alocação e cegamento do profissional e do participante o que deposita menor credibilidade na qualidade dos estudos.

Outro dado a se considerar é o tempo máximo de seguimento dos pacientes em que no estudo de Bahmad *et al.* (2006) durou apenas 6 semanas e no estudo de Han *et al.* (2012) cada grupo do *crossover* fez uso das medicações por apenas 3 semanas. E neste último estudo, o período de wash out foi de 2 semanas e o próprio autor considerou que poderia ser um problema, pois duas semanas pode ter sido insuficiente para remover todos os efeitos da droga na primeira parte do estudo.

Assim estudos de melhor qualidade, com amostra maior, mais homogênea e um tempo de seguimento maior são necessários para corroborar os achados da nossa pesquisa para que possa ser aplicada na prática diária, tendo em vista que o clonazepam não é isento de efeitos colaterais como: dependência química, grau de sonolência, risco de demência e o próprio surgimento do zumbido após retirada da medicação o que acabou não sendo avaliado nesses estudos.

### 3.8 Conclusão

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou resultados favoráveis ao clonazepam para o tratamento do zumbido, porém estudos de melhor qualidade metodológica, com amostra maior, mais homogênea, tempo de seguimento maior são necessários para corroborar os achados da nossa pesquisa e para que possa ser aplicada na prática diária, tendo em vista que o clonazepam não é isento de efeitos colaterais principalmente na população idosa.

### 3.9 Referências

AL-SWIAHB, J.; PARK, S. N. Characterization of Tinnitus in Different Age Groups: A Retrospective Review. **Noise & Health**, London, v. 18, n. 83, p. 214-219, jul-aug 2016.

AZEVEDO, A. A.; OLIVEIRA, P.M.; SIQUEIRA, A.G.; FIGUEIREDO, R. R. A critical analysis of tinnitus measuring methods. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 418-23, 2007.

BAHMAD, Jr, F.M.; VENOSA, A.R.; OLIVEIRA, C.A. Benzodiazepines and GABAergics in Treating Severe Disabling Tinnitus of Predominantly Cochlear Origin. **International Tinnitus Journal**, London, v.12, n.2, p.140-144.

HAN, S. S. et al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Republic of Korea, v. 83, n. 8, p. 821-827, aug 2012.

HENRY, J. A. et al. The role of audiologic evaluation in progressive audiologic tinnitus management. **Trends in Amplification**. New York, v. 12, n. 3, p. 170-187, sep 2008.

HILTON, M.; STUART E. Ginkgo biloba for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, n. 2, CD003852, 2004.

HILTON, M. P.; ZIMMERMANN, E. F; HUNT, W. T. Ginkgo biloba for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 38, n. 3, CD003852, mar 2013.

LECHTENBERG, R.; SHULMAN, A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. **The Journal of Otolaryngology**, Toronto, v. 98(suppl 9, p. 271-276, jun 1984.

LIN, F. R.; NIPARKO, J. K.; FERRUCCI, L. Hearing loss prevalence in the United States. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 171, n. 20, p. 1851-1852, nov 2011.

OITICICA, J.; BITTAR, R.M.S. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 81, n. 2, mar-apr 2015.

REJALI, D.; SIVAKUMAR, A.; BALAKI, N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 226-231, jun 2004.

ROSA, M. R. D. et al. Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 742-754, aug 2012.

ROSITO, L. P. S.; ROYER, C.P.; DEUTSCH, K.M. Abordagem do paciente com zumbidos. In: MAIA, F. C. Z.; ALBERNAZ, P. L. M.; CARMONA, S. (Orgs.). **Otoneurologia Atual**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014. p. 423-440.

SANCHEZ, T. G. et al. Zumbido: características e epidemiologia: experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 63, n. 3, p. 229-235, mai/jun 1997.

SANCHEZ, T. G.; FERRARI, G. M. S. O que é zumbido? In: SAMELLI, A. G. (Org.). **Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação**. São Paulo: Lovise, 2004. p. 17-22.

SHARGORODSKY, J.; CURHAN, G. C.; FARWELL, W. R. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 123, n. 8, p. 711-718, ago 2010.

SHEA, P. F.; MCKINNON, B. J. Zumbido idiopático subjetivo na população geriátrica. In: SATALOFF, R. T.; JOHNS III, M. M.; KOST, K. M. (Orgs.). **Otorrinolaringologia em Geriatria**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2017. p. 90-93.

TREVOR, A.J.; WAY, W.L. Fármacos Sedativos-Hipnóticos. In: KATZUNG, B.G. (Ed). **Farmacologia Básica & Clínica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. P.295-308

TUNKEL, D.E. et al. Clinical Practice Guideline: Tinnitus. **Otolaryngology and head and neck surgery**, Rochester, v. 151, n. 2 Suppl, p. S1-S40, 2014.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Poder finalizar o curso de mestrado em Envelhecimento Humano na Universidade de Passo Fundo com certeza é muito gratificante pra mim.

Sempre achei que cursar um mestrado de forma geral era algo quase que impossível, longe da minha alçada. E cursar um mestrado interdisciplinar, fora da minha área de atuação, seria um desafio ainda maior, pois exigiria de mim toda uma adaptação para conciliar o curso com a Otorrinolaringologia. Contudo, com apoio dos professores e, principalmente, da minha orientadora pude escolher um tema importante na minha área e muito prevalente nas pessoas que estão enfrentando o processo de envelhecimento humano, o zumbido.

Além disso, cursar uma pós-graduação interdisciplinar reforçou a importância da integração entre diversas áreas, o que de certa forma já ocorre no meu dia a dia. Cada vez mais, reforça-se a necessidade do trabalho conjunto entre médicos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e educadores físicos para que se possa fornecer o melhor tratamento para um paciente, especialmente o paciente idoso. E esse curso reforçou esse papel com primazia.

Outro ponto que merece ser considerado é a satisfação de encerrar o mestrado com o aprendizado de fazer uma revisão sistemática com metanálise que sabemos que é o estudo que ocupa o maior grau na classificação hierárquica das investigações científicas.

Assim, ter participado do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano me proporcionou, além de um grande aprendizado profissional (como médica e como professora), também um aprendizado pessoal, por ter conquistado mais uma etapa em nível acadêmico que, a priori, para mim, parecia algo inconquistável.

## REFERÊNCIAS

AL-SWIAHB, J.; PARK, S. N. Characterization of Tinnitus in Different Age Groups: A Retrospective Review. **Noise & Health**, London, v. 18, n. 83, p. 214-219, jul-aug 2016.

AZEVEDO, A. A.; FIGUEIREDO, R. R. Atualização em zumbido. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 27-40, 2004.

AZEVEDO, A. A.; OLIVEIRA, P.M.; SIQUEIRA, A.G.; FIGUEIREDO, R. R. A critical analysis of tinnitus measuring methods. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 418-23, 2007.

BAHMAD, Jr, F.M.; VENOSA, A.R.; OLIVEIRA, C.A. Benzodiazepines and GABAergics in Treating Severe Disabling Tinnitus of Predominatly Cochlear Origin. **International Tinnitus Journal**, London, v.12, n.2, p.140-144.

BAKSHSHAE, M. et al. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. **European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, Heidelberg, v. 265, n. 5, p. 525-530, may 2008.

BALDO, P. et al. Antidepressants for patients with tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 12, n. 9, CD003853, sep 2012.

BALDO, P. et al. Antidepressants for patients with tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 18, n. 4, CD003853, oct 2006.

BRANCO-BARREIRO, F. C. A. Avaliação audiológica básica e psicoacústica do zumbido. In: SAMELLI, A. G. (Org.). **Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação**. São Paulo: Lovise, 2004. p. 54-59.

BRANCO-BARREIRO, F. C. A.; KNOBEL, K. A. B.; SANCHEZ, T. G. Modelo Neurofisiológico do Zumbido. In: SAMELLI, A. G. (Org.). **Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação**. São Paulo: Lovise, 2004. p. 87-93.

CHALIAN, A. A. Accomplishment and opportunity in geriatric otolaryngology. **Ear, Nose, & Throat Journal**, New York, v. 88, n. 10, p. 1156-1161, oct 2009.

FERRARI, G. M. S.; SANCHEZ, T. G. Uso da prótese auditiva em pacientes com zumbido. In: SAMELLI, A. G. (Org.). **Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação**. São Paulo: Lovise, 2004. p. 103-107.

FERREIRA, P. E. A. et al. Tinnitus Handicap Inventory: adaptação cultural para o português brasileiro. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, Barueri, v. 17, n. 3, p. 303-310, set-dez 2005.

FIGUEIREDO, R. R.; AZEVEDO, A. A.; OLIVEIRA, P. M. Análise da correlação entre a escala visual-análoga e o Tinnitus Handicap Inventory na avaliação de pacientes com zumbido. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 1, p. 76-79, fev 2009.

FUKUDA, Y. Zumbido Neurosensorial. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 6-10, 2000.

HAN, S. S. et al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Republic of Korea, v. 83, n. 8, p. 821-827, aug 2012.

HENRY, J. A. et al. The role of audiologic evaluation in progressive audiologic tinnitus management. **Trends in Amplification**. New York, v. 12, n. 3, p. 170-187, sep 2008.

HILTON, M.; STUART E. Ginkgo biloba for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, n. 2, CD003852, 2004.

HILTON, M. P.; ZIMMERMANN, E. F; HUNT, W. T. Ginkgo biloba for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 38, n. 3, CD003852, mar 2013.

HOARE, D. J. et al. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. **Laryngoscope**, St. Louis, v. 121, n. 7, p. 1555-1564, jul 2011.

HOBSON, J.; CHISHOLM, E.; EL REFAIE, A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 11, n. 1, CD006371, nov 2012.

HOEKSTRA, C. E. et al. Anticonvulsants for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 6, n. 7, CD007960, jul 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico 2010. Características da População e dos Domicílios: Resultados do Universo. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <[http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd\\_2010\\_caracteristicas\\_populacao\\_domicilios.pdf](http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf)>. Acesso em: 20 jan 2017.

JALALI, M. M. et al. The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, Warsaw, v. 15, n. 11, p. 55-60, nov 2009.

JASTREBOFF, P. J. 25 years of tinnitus retraining therapy. **HNO**, Berlin, v. 63, n. 4, p. 307-311, apr 2015.

JASTREBOFF, P. J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. **Neuroscience Research**, Limerick, v. 8, n. 4, p. 221-254, aug 1990.

JASTREBOFF, P. J.; JASTREBOFF, M. M. Tinnitus and Hyperacusis. In: SNOW, J. B.; BALLENGER, J. J. (Orgs.). **Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**, 16th. ed. Ontario: B C Decker Inc, 2003. p.456-477.

JOHNSON, R. M.; BRUMMETT, R.; SCHLEUNING, A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, Chicago, v. 119, n. 8, p. 842-845, aug 1993.

KOTZIAS, S. A.; ONISHI, E. T.; MENDES, R. C. C. G. Zumbido Pulsátil. In: NETO, S. C. et al. **Tratado de Otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011. p. 468-478.

LECHTENBERG, R.; SHULMAN, A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. **The Journal of Otolaryngology**, Toronto, v. 98(suppl 9, p. 271-276, jun 1984.

LIN, F. R.; NIPARKO, J. K.; FERRUCCI, L. Hearing loss prevalence in the United States. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 171, n. 20, p. 1851-1852, nov 2011.

LUX-WELLENHOF, G.; HELLWEG, F. C. Long-term follow-up study of TRT in Frankfurt. In: PATUZZI, R. (Org.). **Proceedings of the Seventh International Tinnitus Seminar**. Perth, Australia: Physiology Department University of Western Australia, 2002. p. 277-279.

MARTINEZ-DEVESA, P. et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 24, , n. 1, CD005233, jan 2007.

MUCCI, S. et al. Systematic review of evidence on the association between personality and tinnitus. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 80, n. 5, p. 441-447, sep-oct 2014.

NEWMAN, J.; JACOBSON, C. G.; SPITZER, J. B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. **Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, Chicago, v. 122, n. 2, p. 143-148, feb 1996.

OITICICA, J.; BITTAR, R.M.S. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 81, n. 2, mar-apr 2015.

PGILLIPS, J. S.; McFERRAN, D. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 17, n. 3, CD007330, mar 2010.

PICHORA-FULLER, M. K. et al. **Evaluation and Treatment of Tinnitus: Comparative Effectiveness**. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, aug 2013.

REJALI, D.; SIVAKUMAR, A.; BALAKI, N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 226-231, jun 2004.

ROSA, M. R. D. et al. Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 742-754, aug 2012.

ROSITO, L. P. S. Zumbido Não Pulsátil. In: NETO, S. C. et al. **Tratado de Otorrinolaringologia e cirurgia cervicofacial**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011. p. 479-486.

ROSITO, L. P. S.; ROYER, C.P.; DEUTSCH, K.M. Abordagem do paciente com zumbidos. In: MAIA, F. C. Z.; ALBERNAZ, P. L. M.; CARMONA, S. (Orgs.). **Otoneurologia Atual**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014. p. 423-440.

SANCHEZ, T. G. et al. Zumbido: características e epidemiologia: experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 63, n. 3, p. 229-235, mai/jun 1997.

SANCHEZ, T. G.; FERRARI, G. M. S. O que é zumbido? In: SAMELLI, A. G. (Org.). **Zumbido: Avaliação, Diagnóstico e Reabilitação**. São Paulo: Lovise, 2004. p. 17-22.

SANCHEZ, T.G.; FERRARI, G.M.S. Preliminary experiency with tinnitus retraining therapy in Brazil. In: PATUZZI, R. (Org.). **Proceedings of the Seventh International Tinnitus Seminar**. Perth, Australia: Physiology Department University of Western Australia, 2002. p. 263-265.

SCHMIDT, L. P. et al. Adaptação para língua portuguesa do questionário Tinnitus Handicap Inventory: validade e reprodutibilidade. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 6, p. 808-810, nov-dez 2006.

SHARGORODSKY, J.; CURHAN, G. C.; FARWELL, W. R. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 123, n. 8, p. 711-718, ago 2010.

SHARGORODSKY, J. et al. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. **JAMA**, Chicago, v. 304, n. 7, p. 772-778, aug 2010.

SHEA, P. F.; MCKINNON, B. J. Zumbido idiopático subjetivo na população geriátrica. In: SATALOFF, R. T.; JOHNS III, M. M.; KOST, K. M. (Orgs.). **Otorrinolaringologia em Geriatria**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2017. p. 90-93.

TREVOR, A.J.; WAY, W.L. Fármacos Sedativos-Hipnóticos. In: KATZUNG, B.G. (Ed). **Farmacologia Básica & Clínica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.295-308.

TUNKEL, D.E. et al. Clinical Practice Guideline: Tinnitus. **Otolaryngology and head and neck surgery**, Rochester, v. 151, n. 2 Suppl, p. S1-S40, 2014.

WILLIGER, B.; LANG, F. R. Managing Age-Related Hearing Loss: How to Use Hearing Aids Efficiently - A Mini-Review. **Gerontology**, Basel, v. 60, n. 5, p. 440-447, apr 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health and aging. 2011. Disponível em: <[https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/global\\_health\\_and\\_aging.pdf](https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/global_health_and_aging.pdf)>. Acesso em 20 jan 2017.



## **PPGEH**

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano  
**Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF**