

MARIANA LOPES FÁVERO

**Estudo das vias auditivas eferentes em
indivíduos com zumbido**

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

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ferreira
Bento

SÃO PAULO

2003

Ao Roberto,
Por transformar, a cada dia,
meus sonhos em realidade...

Aos meus pais, Leonor e Ovídio, e
meu irmão, Luiz Paulo,
Pelo amor e apoio de sempre.

Agradeço:

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, que por me tornar sua orientanda, permitiu, não só este trabalho, mas, principalmente, meu crescimento como pesquisadora.

À Prof^a Dra. Tanit Ganz Sanchez, pelo apoio incansável sem o qual este trabalho não seria possível e por me ensinar a arte de trabalhar com zumbido.

Ao Prof. Dr. Aroldo Miniti, pelo incentivo desde os primeiros momentos na pós-graduação.

À Prof^a Dra. Maria Valéria Goffi Gomez por toda sua disponibilidade e pelas importantes colaborações durante toda a realização deste trabalho.

À Fonoaudióloga Maria Elizabete Pedalini por permitir a coleta de dados no Setor de Audiologia Clínica HC-FMUSP e pela torcida carinhosa de sempre.

Ao Prof. Dr. Mauro Spinelli, o amigo de todas as horas, por todo o apoio na vida profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Nelson Álvares Cruz Filho pela amizade e incentivo constante durante meus primeiros passos pelos caminhos da ciência.

Ao Prof. Dr. Gilberto Gattaz por me “apresentar” às emissões otoacústicas e às vias auditivas eferentes.

À Prof^a Dra. Andréia Nascimento pela orientação no desenho do projeto, por toda a análise estatística e pelas palavras de carinho.

À Diretoria do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, em especial ao Dr. José Francisco Figueiredo e ao Dr. Lupercio Oliveira do Valle por permitirem e compreenderem minhas ausências.

A todos da DERDIC/PUC-SP, em especial aos amigos Dr. Alfredo Tabith Junior e Dr. Fernando L. de Carvalho Silva e à Fonoaudióloga Kathryn Harrison pela paz de espírito e tranquilidade que me proporcionaram no momento de escrever este trabalho.

Aos membros da banca de qualificação: Profª Dra. Tanit Ganz Sanchez, Prof. Dr. José Alexandre Médicis da Silveira, Prof. Dr. Rubens Vuono de Brito Neto, Profª Dra. Maria Valéria Goffi Gomez, Prof. Dr. Edigar Rezende de Almeida pelas preciosas observações.

À Profª Dra Ana Cláudia Fiorini por toda a sua amizade e alegria e pelas preciosas observações feitas na fase final deste trabalho.

À Profª Dra Dóris R. Lewis pelo apoio, pelas discussões e pela deliciosa parceria.

Às amigas Fonoaudióloga Fernanda Nicastro, Fonoaudióloga Mônica Gudmon, Profª Dra. Beatriz Mendes, Profª Dra. Clay Balieiro e Profª Dra. Luisa Ficker pelo incentivo, pelas “dicas”, pelas dúvidas, pela disponibilidade e principalmente pelo carinho e pela presença marcante.

Às Sras. Marileide Alves, Márcia Alves, Bárbara Tusco, Lucivânia Quintão, Edzira Centini e ao Sr. Jorge Barbosa pela torcida e pela ajuda.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

A todos que, por meio de uma participação direta ou indireta, constante ou esporádica, mas não menos importante, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO:

Resumo

Summary

Artigo

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Considerações anatômicas e funcionais sobre as vias auditivas eferentes	05
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	21
3.1 Casuística	21
3.2 Método	23
4. RESULTADOS	28
4.1 Comparação entre indivíduos com e sem zumbido	28
4.2 Comparação entre orelha direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido	37
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÕES	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	69

Apêndice

Resumo

Fávero, M.L. **Estudo das vias auditivas eferentes em indivíduos com zumbido**. São Paulo, 2003. 69p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O trato olivococlear medial modula os movimentos das células ciliadas externas pela liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Com isto, provoca uma hiperpolarização que se contrapõe à despolarização induzida pelos estímulos sonoros. Esta hiperpolarização é quantificada pela redução da amplitude das emissões otoacústicas com o uso de um ruído na orelha contralateral e sofre influência da lateralidade do sistema nervoso central, não apresentando efeitos supressores iguais para a orelha direita e esquerda de destros e canhotos. É possível que uma disfunção neste mecanismo regulador dos movimentos no órgão espiral esteja envolvida na geração do zumbido. Uma menor supressão das emissões otoacústicas já foi demonstrada nesses indivíduos, mas não confirmada em todas as pesquisas. Uma das hipóteses para a não reprodutibilidade dos dados é a não inclusão, nos protocolos, do conceito de lateralidade funcional. Neste trabalho, a supressão das emissões otoacústicas por produto de distorção com um ruído de banda larga na orelha contralateral foi pesquisada em pessoas sem (n=44) e com zumbido bilateral (n=44), todos destros, comparando-se os resultados obtidos na orelha direita de cada grupo. Os resultados obtidos na orelha direita e na orelha esquerda dos indivíduos sem zumbido (n=44) foram comparados para a análise da influência da lateralidade funcional sobre a supressão das emissões otoacústicas. A supressão das emissões otoacústicas foi estatisticamente menor nos indivíduos com zumbido e maior na orelha direita dos indivíduos sem zumbido. Os resultados mostraram, primeiro, que há uma forte correlação entre não supressão e a presença de zumbido e, segundo, que vias auditivas eferentes agem de forma assimétrica, com predomínio funcional à direita, sendo esta uma variável que deve sempre ser controlada nos testes de função do trato olivococlear medial.

Summary

Fávero, M.L. **Study of efferent auditory pathways in subjects with tinnitus**. São Paulo, 2003. 69p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The medial olivocochlear bundle modulates the movement of outer hair cells by releasing acetylcholine in the synaptic cleft. As a result, it causes hyperpolarization that is opposed to the depolarization induced by sound stimuli. The hyperpolarization is quantified by the reduction of the otoacoustic emissions amplitude by using contralateral noise; it is influenced by the laterality of the central nervous system, which means that there is not the same suppressing effect for the right and left ears of right and left-handed subjects. It is possible that dysfunctions in the regulating system of the spiral organ movement be involved in the generation of tinnitus. Less suppression of otoacoustic emissions has already been demonstrated in these subjects, but it was not confirmed in all studies. One of the hypotheses for lack of reproducibility of data is failure to include the concept of functional laterality in the protocol. In our study, suppression of distortion product otoacoustic emissions with wide band noise presented to the contralateral ear was investigated in subjects without tinnitus ($n = 44$) and in subjects with bilateral tinnitus ($n = 44$), all of them right-handed, and the results were compared considering the right ears in each group. The results collected from right and left ears of subjects without tinnitus ($n = 44$) were compared for the analysis of the influence of functional laterality over the suppression of otoacoustic emissions. Suppression of otoacoustic emissions was statistically lower in subjects with tinnitus and higher on the right ear of subjects without tinnitus. The results showed the following: firstly, there was strong correlation between non-suppression and presence of tinnitus, and secondly, efferent auditory pathways acted asymmetrically, with functional predominance to the right, being that this variable should always be controlled in functional tests of the medial olivocochlear bundle.

**CONTRALATERAL SUPPRESSION OF DISTORTION PRODUCT
OTOACOUSTIC EMISSIONS IN SUBJECTS WITH TINNITUS**

Fávero ML*, Bento RF*, Sanchez TG*, Nascimento AF**

**Division of Clinical Otorhinolaryngology, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo
School of Medicine*

***Department of Preventive Medicine, Medical School, University of Sao Paulo*

Running title: Efferent pathways and tinnitus

Study carried out at the Clinical Otorhinolaryngology Division of the Hospital das Clínicas,
University of Sao Paulo School of Medicine

Address correspondence to: Dra. Mariana Lopes Fávero
Rua Dr. Homem de Melo, 736
Perdizes
CEP: 05007-002 Sao Paulo, SP Brazil
phone: 55 11 38652370
fax: 55 11 38648702
e-mail: lopessquare@ig.com.br

Abstract

Activation of the medial olivocochlear bundle reduces the amplitude of otoacoustic emissions. Theoretically, subjects with tinnitus should also present abnormal function of this suppression reflex. This study evaluated right-ear contralateral suppression in subjects with and without tinnitus and right- and left-ear suppression in subjects with no hearing complaints. All subjects were right-handed. We concluded that there was a strong relation between tinnitus and absence of contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions. Right-ear contralateral suppression was more marked in right-handed people, although right-ear/left-ear differences are rarely evaluated in testing of efferent pathway functionality.

Key words: Medial olivocochlear bundle; distortion product otoacoustic emissions; contralateral suppression, tinnitus

Introduction

The medial olivocochlear bundle acts upon the movements of the outer hair cells (OHC) leading to hyperpolarization through release of acetylcholine via the synaptic cleft [Sahley et al., 1997; Funchs, 2002]. Hyperpolarization is in opposition to depolarization, which is induced by sound stimuli and maintains the basilar membrane in the appropriate position to faithfully translate the characteristics of the auditory stimulus [Ludwig et al., 2001].

This effect has been reported by many authors, who cited, as evidence, reduction in the amplitude of otoacoustic emissions (OAEs) [James et al., 2002; De Ceulaer et al., 2001]. Hyperpolarization is influenced by the laterality of the central nervous system and follows patterns of hemisphere predominance, therefore presenting no bilateral symmetry in the system of suppression between the right ear and left ear or between right-handed and left-handed subjects [Khalifa and Collet, 1996; Khalifa et al., 1997].

Regarding tinnitus in particular, it is commonly held that efferent dysfunction can cause loss of OHC modulation, generating abnormal electrical activity that can be misinterpreted as sound [Jastreboff, 1990]. This modulatory abnormality may occur as a result of cochlear damage, leading to a reduction in the number of stimuli activating the efferent inhibitors [Hazell, 1995], or to an intrinsic imbalance between the excitatory and inhibitory components of the efferent pathway, the former being predominant [Robertson et al., 2002].

As evidence of this abnormality, it has been shown that patients with tinnitus have minimal or no contralateral suppression of OAEs prior to acoustic stimulation of the contralateral ear [VeUILlet et al., 1991; Chéry-Croze et al., 1993]. However, there are studies in the literature in which such results were not obtained [Chéry-Croze et al., 1994; Lind, 1996]. Curiously, such studies did not take into account laterality of the central nervous system as a variable.

In light of this controversy and the question of whether the central nervous system could influence cochlear operation, this study was designed with two objectives. First, we aimed to evaluate the suppression effects of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) using contralateral stimulation in subjects with tinnitus and, second, to investigate functional laterality of the efferent auditory

pathways in subjects without hearing complaints by comparing DPOAEs suppression in both ears.

Materials and Methods

We conducted a case-controlled study involving 88 subjects. Of those 88, 44 were tinnitus patients from the Outpatient Tinnitus Unit of the Clinical Otorhinolaryngology Division of the Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo, and the remaining 44 were designated “controls”. In each group, 14 (31.8%) of subjects were male. Mean age varied slightly between the groups (tinnitus group: 46.7 years, $SD \pm 9.3$ years; control group: 46.8 years, $SD \pm 9.5$ years; $p = 0.98$). All patients were required to be less than 60 years of age and right-handed. Other inclusion criteria were pure tone audiometry within the normal range (bilateral thresholds up to 25 dB HL in the 250 to 8000 Hz frequency range), normal acoustic immittance audiometry and DPOAEs in the 1000 to 6000 Hz frequency range. In the tinnitus group, only patients presenting constant bilateral tinnitus were included. The groups were matched regarding age and gender. All subjects gave written informed consent and the project was approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo Medical School (Protocol number 544/00).

To measure DPOAEs, we used a Celesta 503 (version 3.xx) cochlear emissions analyzer (Madsen Electronics, Taastrup, Denmark). To collect distortion products, we used two pure tones in the proportion of $F2/F1 = 1.22$, presented at an intensity of 70 dB SPL following the geometric mean of $F1$ and $F2$, using DP-gram or amplitude frequency graph. The acoustic suppression stimulus was white noise, produced by a Maico model MA 32 audiometer through a TDH 39 headset and an MX 41 boom device, modulated to an intensity of 50 dB HL. In order to avoid unnecessary manipulation of the probe during the different test stages, the contralateral earphone of the headset was adapted for collection of OAE prior to the test. However, the position of the probe was systematically checked before each recording of emissions.

The DPOAEs were recorded at a signal-to-noise ratio of 6 dB in each frequency. Recording was initially conducted in the absence of contralateral noise and, subsequently, in its presence.

The DPOAEs suppression effect was calculated by subtracting the value of OAEs obtained at each specific frequency without contralateral noise from that obtained with contralateral noise at the same frequency. Positive values indicated suppression of DPOAE, whereas negative values or zero indicated no suppression. This DPOAE suppression effect value was adopted as an outcome measure.

In order to measure the association between tinnitus and the absence of DPOAEs suppression, we compared results from the right ears of subjects with tinnitus to those from control ears by calculating odds ratios (OR) for each studied frequency, as well as by calculating the respective confidence intervals (CI_{95%}).

To determine the laterality of the efferent system, analysis was made based on the comparison of results obtained from the right and left ears of controls subjects.

In both analyses, the associations were tested with McNemar's chi-square test in accordance with methods previously described [Kirkwood, 1988]. We considered values of $p \leq 0.05$ to be significant.

Results

The results observed among subjects with tinnitus and controls in the studied frequencies are shown in Table 1. At the 1000 Hz frequency, subjects with tinnitus tended to present more no suppression episodes than those without tinnitus (OR = 2.4; CI_{95%}: 0.8 to 6.8; $p = 0.09$). Results at 6000 Hz were similar (OR = 2.1; CI_{95%}: 0.9 to 4.9). However, there was no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.09$ and $p = 0.07$, respectively). As can be seen from the values of OR and p , absence of otoacoustic emission suppression at the 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz and 4000 Hz frequencies was strongly associated with the presence of tinnitus.

To study laterality of the central nervous system, we compared the results of suppression/no suppression of DPOAE obtained from the right and left ears of subjects without tinnitus (Table 2).

Suppression was significantly greater in the right ear at frequencies of 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz and 4000 Hz. There was no association between laterality and suppression of emissions at 1500 Hz or 6000 Hz.

Discussion

There is much controversy in the literature regarding efferent auditory pathway function and whether these pathways play a relevant role in human auditory mechanisms. Among the various functions attributed to the efferent auditory pathways, we can also include that of maintenance or triggering of tinnitus episodes by modulating the movements of Corti's organ [Jastreboff, 1990; Hazell, 1995; Robertson et al., 2001].

Veillet et al. [1991] and Chéry-Croze et al. [1993] stated that subjects with unilateral tinnitus present a lower percentage of suppression on the tinnitus side than on the contralateral side. However, such results were not reproducible [Lind, 1996], and the side presenting less suppression can often be the side contralateral to the tinnitus side [Chéry-Croze et al., 1994].

Such conflicting findings may result from the comparison of data obtained from the left and right ears of the same patients rather than comparison of study group data with control group data. The auditory system is organized as a network, comprised of many connections and feedback points between the afferent and efferent pathways [Fávero-Breuel et al., 2001]. The medial olivocochlear bundle operates as a lateralized system, presenting greater right-ear suppression in right-handed people [Khalifa and Collet, 1996; Khalifa et al., 1997]. In light of these facts, we believe that the use of a control group, rather than the contralateral ear of the same subject, is the most appropriate way of comparing data.

In a previous study, we compared right-ear DPOAEs suppression in subjects with tinnitus with right-ear suppression in subjects without tinnitus [Fávero et al., 2003]. However, probably owing to the limited number of participants involved in that study, a significant correlation between absence of DPOAEs suppression and tinnitus was only observed at 4000 Hz.

In the present study, we observed an association between absence of contralateral suppression of DPOAEs and presence of tinnitus at all frequencies studied ($OR > 2.1$). However, at 1000 Hz and 6000 Hz, this association approached the level of statistical significance. This suggests that, if the number of subjects were

increased, a strong correlation between presence of tinnitus and absence of DPOAEs suppression could be established at all frequencies.

Regarding laterality of the efferent system, we achieved significantly higher right-side DPOAEs suppression at all frequencies except 1500 Hz and 6000 Hz, at which there was no significant difference between left and right ears.

However, we can hypothesize that the lack of significant results at 6000 Hz in both analyses is due to the use of white noise as a suppression stimulus.

Despite the fact that white noise generates energy in the 100 Hz to 10,000 Hz frequency range, there is a drop in effectiveness at 4000 Hz [Russo, 1993]. Since suppression is frequency-specific [VeUILlet et al., 1991], the white noise may have been incapable of triggering the efferent reflex at this frequency.

Similarly, since, at frequencies lower than 2000 Hz, DPOAEs are very much influenced by noise levels [Fiorini, 2000], it is possible that random miscalculations were made. Therefore, the association between tinnitus and absence of DPOAE suppression at 1000 Hz, as well as the association between left ear and absence of suppression in 1500 Hz, may have been underestimated.

In conclusion, the role that the efferent auditory pathways play in the genesis and maintenance of tinnitus remains unclear. However, this study demonstrates a clear correlation between diminished effectiveness of the medial olivocochlear bundle and the presence of tinnitus, as well as showing that central nervous system laterality should be a controlled variable in the study of the functions of such pathways.

Bibliography

Chéry-Croze S, Collet L, Morgon A: Medial olivo-cochlear system and tinnitus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993;113:285-290.

Chéry-Croze S, Moulin A, Collet L, Morgon A: Is the test of medial efferent system function a relevant investigation in tinnitus? *Brit J Audiol* 1994;28:13-25.

De Ceulaer G, Yperman M, Daemers K, Van Driessche K, Somers T, Officierss F E, Govaerts P J: Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emission: Normative data for a clinical test set-up. *Otol. Neurotol* 2001;22:350-355.

Fávero-Breuel M L, Sanchez T G, Bento R F: Efferent Auditory Pathways and Their Role in the Auditory System. *Arq Fund Otorrinolaringol* 2001;5:62-65.

Fávero M L, Sanchez T G, Nascimento A F, Bento R F: The function of medial olivocochlear medial bundle in tinnitus patients. *Arq Otorrinolaringol* 2003;7:263-267.

Fiorini A C: O estudo do registro de emissões otoacústicas como instrumento de vigilância epidemiológica de alterações auditivas em trabalhadores expostos a ruído. Faculdade de Saúde Pública-Universidade de São Paulo. Thesis of doctorate, 2000.

Funchs P: The Synaptic physiology of cochlear hair cells. *Audiol Neurootol* 2002;7:40-44.

Hazell J W P: Support for a neurophysiological model of tinnitus. In: Fifth International Tinnitus Seminar, Proceedings 1995, pp 51-57.

James A L, Mount R J, Harrison R V: Contralateral suppression of DPOAE measured in real time. *Clin Otolaryngol* 2002;27:106-112.

Jastreboff P J: Phantom auditory perception (Tinnitus). Mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 1990;8:221-254.

Khalfa S, Collet L: Functional asymmetry of medial olivocochlear system in humans. Towards a peripheral auditory lateralization. *NeuroReport* 1996;7:993-996.

Khalfa S, Morlet T, Micheyl C, Morgon A: Evidence of Peripheral Hearing Asymmetry in Humans: Clinical Implications. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:192-196.

Kirkwood, B. R: *Essentials of Medical Statistics*. Oxford, Blackwell Science Publications, 1988.

Lind O: Transient-evoked otoacoustic emission and contra lateral suppression in patients with unilateral tinnitus. *Scand Audiol* 1996;25:167-172.

Ludwig J, Oliver D, Frank G, Klöcker N, Gummer A W, Fakler B: Reciprocal electromechanical properties of rat prestin: The motor molecule from rat outer hair cells. PNAS 2001; 98:4178-4183.

Robertson D, Winter I M, Mulders W H A M: Influence of descending neural pathways on responses in the mammalian cochlear nucleus. VII International Tinnitus Seminar, Proceedings 2002, pp 31-33.

Russo I C P: Acústica e Psicoacústica aplicadas à fonoaudiologia. ed 1, Lovise, 1993, pp 135-136.

Sahley T L, Nodar R H, Musiek F E: Efferent Auditory System, structure and function. San Diego, Singular Publishing Group, 1997, pp.1-23.

Veillet E, Collet L, Disant F, Morgon A: Tinnitus and medial cochlear efferent system; in Aran JM, Dauman R(eds): IV International Tinnitus Seminar. Proceedings, 1991, pp 205-209.

Table 1. Proportion of DPOAEs suppression observed in subjects with and without tinnitus

Frequency	Tinnitus	Without Tinnitus	OR	IC _{95%}	<i>p</i>
1000 Hz					0.09
Suppression	15 (34.1%)	36 (81.8%)	1.0		
No Suppression	29 (65.9%)	8 (18.2%)	2.4	0.8 a 6.8	
1500 Hz					< 0.001
Suppression	21 (47.7%)	37 (84.1%)	1.0		
No Suppression	23 (52.3%)	7 (15.9%)	15.0	2.0 a 113.6	
2000 Hz					0.001
Suppression	17 (38.6%)	41 (93.2%)	1.0		
No Suppression	27 (61.4%)	3 (6.8%)	8.0	1.8 a 24.8	
3000 Hz					0.001
Suppression	13 (29.6%)	43 (97.7%)	1.0		
No Suppression	31 (70.4%)	1 (2.3%)	13.0	1.7 a 99.4	
4000 Hz					< 0.001
Suppression	26 (59.1%)	40 (90.9%)	1.0		
No Suppression	18 (40.9%)	4 (9.1%)	∞	5.5 a ∞	
6000 Hz					0.07
Suppression	23 (52.3%)	30 (68.2%)	1.0		
No Suppression	21 (47.7%)	14 (31.8%)	2.1	0.9 a 4.9	

OR = Odds ratio corresponding to the matched analysis.

p = value corresponding to McNemar's chi-square test.

Table 2. Proportion of DPOAEs suppression in the right and left ears of subjects without tinnitus.

Frequency	Left ear	Right ear	<i>p</i>
1000 Hz			0.005
Suppression	23 (52.3%)	36 (81.8%)	
No Suppression	21 (47.7%)	8 (18.2%)	
1500 Hz			0.56
Suppression	35 (79.6%)	37 (84.1%)	
No Suppression	9 (15.9%)	7 (15.9%)	
2000 Hz			0.01
Suppression	32 (72.7%)	41 (93.2%)	
No Suppression	12 (27.3%)	3 (6.8%)	
3000 Hz			<0.001
Suppression	30 (68.2%)	43 (97.7%)	
No Suppression	14 (31.8%)	1 (2.3)	
4000 Hz			< 0.001
Suppression	24 (54.5%)	40 (91.0%)	
No Suppression	20 (45.5%)	4 (9.0%)	
6000 Hz			0.65
Suppression	32 (72.7%)	30 (68.2%)	
No Suppression	12 (27.3%)	14 (31.8%)	

p = value corresponding to McNemar's chi-square test.

1 INTRODUÇÃO

A constituição do sistema auditivo não segue uma projeção linear de neurônios que ascendem da cóclea até o córtex cerebral, mas sim uma formação em rede (FÁVERO-BREUEL et al., 2001), que interage intensamente com outros sistemas neuronais, como, por exemplo, o da linguagem (SPINELLI; FÁVERO-BREUEL, 1999), o límbico (JASTREBOFF, 1990) e o motor (SANCHEZ et. al., 2002; SANCHEZ et. al., 2003).

Esta interação influencia as respostas auditivas periféricas, como pode ser visto através das modificações das amplitudes das emissões otoacústicas (EOA) (MERIC; COLLET, 1994; MAISON et al., 2001a) e dos potenciais evocados de curta latência (LAVERNHE-LEMAIRE; ROBIER, 1997), durante tarefas de atenção auditiva e visual e segue os padrões de lateralidade e predominância hemisférica.

O conceito de formação em rede, com conexões aferentes e eferentes entrando em contato em diferentes níveis, começou a ser desenvolvido com a descrição anatômica dos tratos olivococleares feita por PAPEZ em 1930 e

RASMUSSEN em 1946 e posteriormente por GALAMBOS em 1958, que descreveu eferências auditivas partindo do córtex e se relacionando com o sistema límbico e com a substância reticular mesencefálica, na modulação das mensagens auditivas aferentes.

Apesar de muitos pontos sobre o funcionamento das vias auditivas eferentes ainda não terem sido esclarecidos, acredita-se que elas sejam capazes de modular os movimentos das células ciliadas externas induzindo à sua hiperpolarização, principalmente através do trato olivococlear medial. Esta hiperpolarização, desencadeada pela liberação de acetilcolina na fenda sináptica (SAHLEY et al., 1997; FUNCHS, 2002), se contrapõe à despolarização provocada pelos estímulos sonoros e visa a manter a posição da lâmina basilar ajustada de uma forma que possa ocorrer a transdução fiel das características do estímulo auditivo (LUDWING et al., 2001). Esse efeito tem sido relatado pela redução das EOA espontâneas (MOTT et al., 1989; PUEL; REBILLARD, 1990; MOULIN et al., 1992; HARRISON; BURNS, 1993) e evocadas (JAMES et al., 2002; DE CEULAER et al., 2001).

Em relação às características mais específicas do processamento auditivo, alguns autores sugerem que as vias auditivas eferentes teriam a função de melhorar a discriminação auditiva (DEWSON, 1968), a seletividade das frequências altas (KAWASE et al., 1993) e a inteligibilidade de fala (GIRAUD et al., 1997), principalmente em ambientes ruidosos, no entanto esses achados não foram confirmados em todas as pesquisas (TRATTIOTIS; ELLIOTTI, 1970; IGARASHI et al., 1972; SCHARF et al.,

1997; MORAND-VILLENNEUVE et al., 2002). Em animais, demonstrou-se que o trato olivococlear tem um papel protetor da orelha interna contra o trauma acústico (CHEN et al., 2000).

Especificamente em relação ao zumbido, acredita-se que uma disfunção do sistema eferente provoque perda da modulação das células ciliadas externas, gerando uma atividade anormal nas vias auditivas eferentes, que poderia ser erroneamente interpretada como som (KEMP, 1988; JASTREBOFF, 1990). Esta alteração de modulação pode ocorrer por dois motivos: 1. por diminuição dos estímulos aferentes, decorrente de uma lesão coclear, levando a uma diminuição dos estímulos eferentes inibitórios (HAZELL, 1995); 2. por uma alteração intrínseca do equilíbrio entre o componente excitatório e inibitório, com predomínio do primeiro (ROBERTSON et al., 2002).

Aparentemente, pessoas com zumbido e também os com hiperacusia têm uma amplitude global de resposta das EOA evocadas reduzida (CASTELLO, 1997; ONISH, 1999; LIND, 1996, BURGHEITTI, 2002), além de uma menor supressão ou de uma ausência de supressão dessas EOA com uso de um estímulo acústico na orelha contralateral (VEUILLET et al., 1991b; CHÉRY-CROZE et al., 1993; GRAHAN; HAZELL, 1994; ZHENG, 1996; ATTIAS, 1996; FÁVERO et al., 2003), refletindo, portanto, uma alteração na função das vias auditivas eferentes, ou, mais especificamente, do trato olivococlear medial. No entanto há estudos na literatura onde esses resultados não foram reproduzidos (CHÉRY-CROZE et al., 1994; LIND, 1996). Curiosamente essas pesquisas não consideram o funcionamento em

rede do sistema nervoso como uma variável durante a realização dos seus protocolos.

Diante desta controvérsia e da dúvida de quanto a lateralidade do sistema nervoso central pode influenciar nos resultados dos testes de função das vias auditivas eferentes, desenvolvemos este trabalho com os seguintes objetivos:

1-estudar o efeito da supressão das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) com estimulação acústica contralateral em indivíduos com zumbido.

2- estudar a lateralidade das vias auditivas eferentes através da comparação do efeito supressor das EOAPD entre as orelhas direita e esquerda de indivíduos sem queixa auditiva.

1.1 Considerações anatômicas e funcionais sobre as vias auditivas eferentes

O sistema auditivo eferente pode ser encontrado em todas as classes de vertebrados e em alguns invertebrados (SAHLEY et al., 1997). Está disposto paralelamente às vias auditivas aferentes, mantendo contato com elas em vários níveis, como no núcleo coclear, no complexo olivar superior, no colículo inferior, no córtex auditivo primário (BRODAL, 2000).

As fibras eferentes, oriundas das diversas camadas corticais e subcorticais, se organizam no complexo olivar superior em dois tratos distintos: 1. trato olivococlear medial, composto de neurônios com corpos celulares grandes, mielinizados, com 75% das fibras cruzando a linha média na altura do assoalho do IV ventrículo; 2. trato olivococlear lateral, composto por fibras não mielinizadas, com neurônios pequenos e com 90% das fibras ipsilaterais (LIBERMAN; BROWN, 1986).

Estes dois tratos emergem do tronco cerebral junto ao nervo vestibular inferior e entram na cóclea por meio da anastomose vestibulococlear de Oort no fundo do meato acústico interno (WARR, 1980; BROWN, 1987). (Figura 1)

A projeção das fibras do trato olivococlear medial dentro da cóclea se faz, preferencialmente, para os giros basais. A maioria destas fibras faz sinapse no pólo inferior das células ciliadas externas; no entanto, um pequeno grupo termina em uma região mais alta, circundando o núcleo dessas células (LIM, 1986; LIBERMAN; BROWN, 1986).(Figura 2)

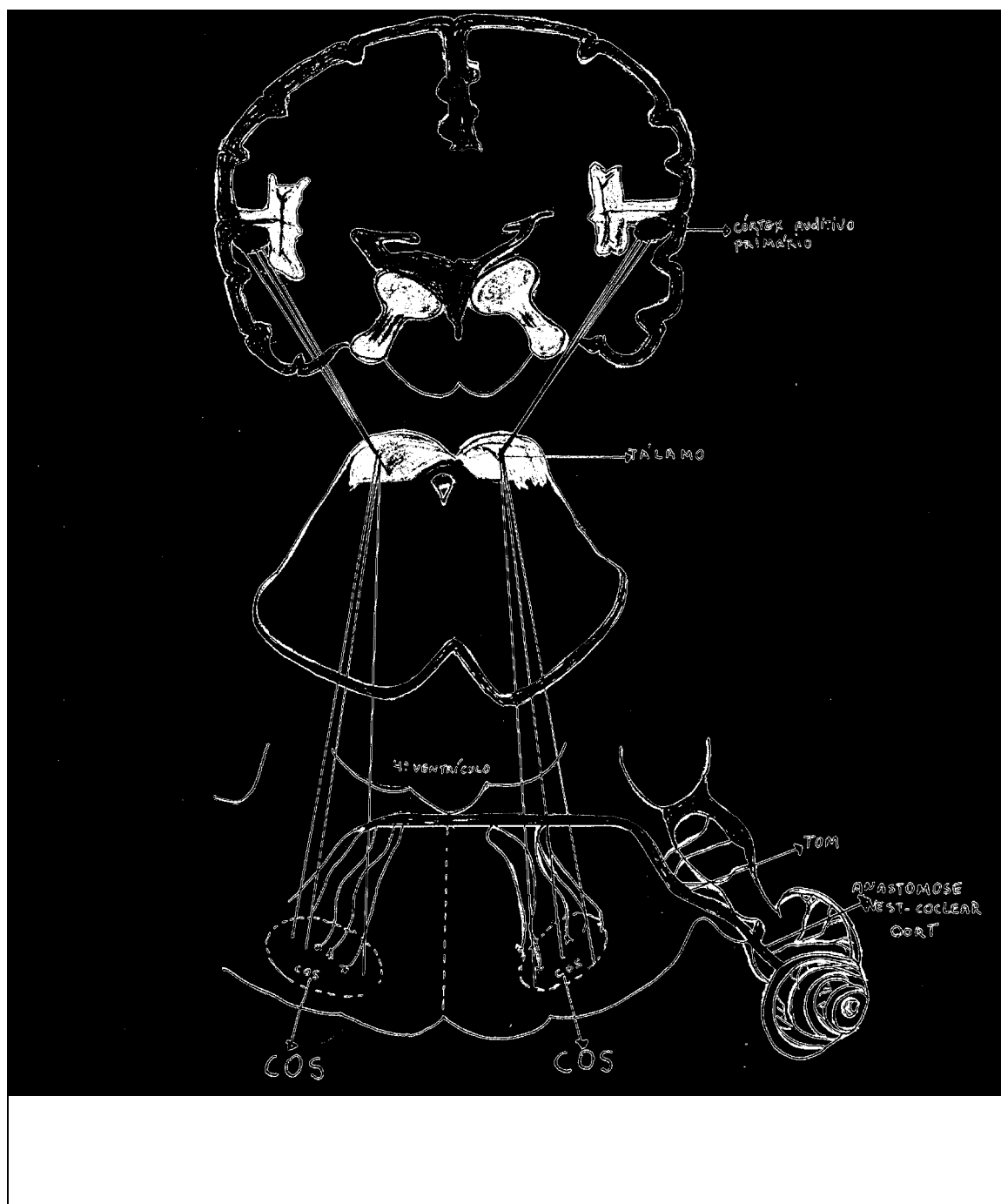


Figura 1: Vias auditivas eferentes no trajeto do córtex à cóclea
(COS- complexo olivar superior; TOM- trato olivococlear medial)

Já os axônios do trato olivococlear lateral são responsáveis pela inervação eferente das células ciliadas internas, não a fazendo diretamente, mas sim, por meio de sinapses com os dendritos das células ganglionares tipo I (LIBERMAN, 1980). (Figura 2)

Os dois tratos também se diferenciam pela localização de seus corpos celulares no complexo olivar superior (SPOENDLIN, 1986). A maior parte dos neurônios do trato olivococlear lateral são pequenos e localizados no núcleo olivar superior lateral, principalmente nos subnúcleos periolivares dorsal e dorsolateral, enquanto uma minoria, formada por neurônios largos e estrelados, está localizada no núcleo lateral do corpo trapezóide (WARR, 1992; WARR et al., 1997). (Figura 2)

Já os neurônios do trato olivococlear medial têm origem no núcleo olivar medial superior, nos subnúcleos periolivares dorsomedial e ventromedial e nos núcleos medial e ventral do corpo trapezóide (BROWN et al., 1988). (Figura 2)

O trato olivococlear medial produz uma inibição contrátil na célula ciliada externa induzindo à sua hiperpolarização. Este mecanismo, que leva a um aumento do comprimento e uma diminuição da largura da célula, se dá pela ativação dos canais de potássio dependentes de cálcio e é mediado pela liberação de acetilcolina, seu principal neurotransmissor (SAHLEY et al., 1997; FUJINO et al., 1997; LUDWIG et al., 2001).

O trato olivococlear lateral, por outro lado, parece ter uma função excitatória sobre o órgão espiral, aumentando as descargas elétricas nos neurônios tipo I pela liberação de acetilcolina, também seu principal

neurotransmissor, e de opióides endógenos, que aumentam na fenda sináptica em situações de estresse físico e emocional (SAHLEY et al., 1997).

Outros neurotransmissores são encontrados nas terminações nervosas eferentes: 1. os com função inibitória sobre a atividade espontânea das fibras aferentes tipo I, como o ácido gama aminobutírico (GABA), presente nas terminações tanto mediais como laterais e a dopamina, preferencialmente localizada nas terminações laterais (EYBALIN, 1993; GIL-LOYZAGA, 1995); 2. os com função excitatória, como o glutamato (SUNEJA et al., 1995) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (ROBERTSON; MULDER, 2000), presentes no complexo olivar superior; 3. o óxido nítrico, um potente vasodilatador, que age como neuromodulador e regulador da liberação de neurotransmissores e está concentrado nos núcleos eferentes mediais e laterais do complexo olivar superior (REUSS; RIEMANN, 2000; SCHAEFFER et al., 2003).

Além dos tratos olivococleares lateral e medial, que partem diretamente do complexo olivar superior em direção à cóclea, há uma série de conexões aferentes e eferentes entre o complexo olivar superior e o núcleo coclear que acabam influenciando o funcionamento da periferia. A estimulação dessa via, que pode ser chamada de via eferente secundária, pode causar tanto um efeito supressor como um efeito excitatório na atividade espontânea e nas descargas do nervo auditivo, dependendo dos neurônios estimulados. Esse mecanismo serve para ajustar as taxas de descargas dos neurônios centrais e corrigir mudanças na sensibilidade periférica (ROBERTSON et al., 2002). (Figura 3)

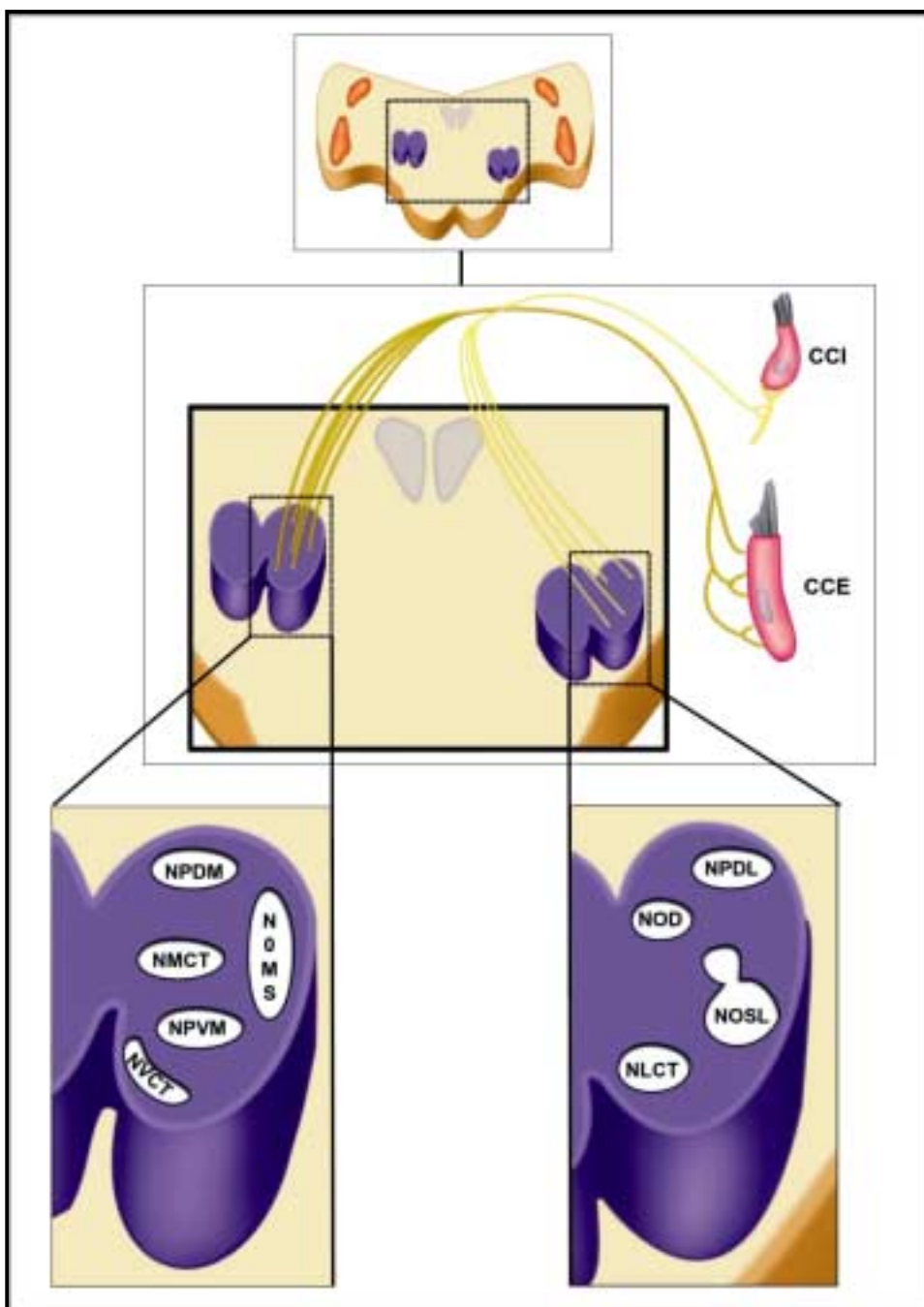


Figura 2. Origem dos tratos olivococlear medial e lateral no complexo olivar superior e sinapses com as células ciliadas externas e internas.

(NOSL-Núcleo olivar superior lateral; NPDL-Núcleo periolivar dorso lateral; NOD-Núcleo olivar dorsal; NLCT-Núcleo lateral corpo trapezóide; NODS-Núcleo olivar medial superior; NPVM-Núcleo periolivar ventromedial; NPDM-Núcleo periolivar dorsomedial; NMCT-Núcleo medial corpo trapezóide; NVCT-Núcleo ventral do corpo trapezóide).

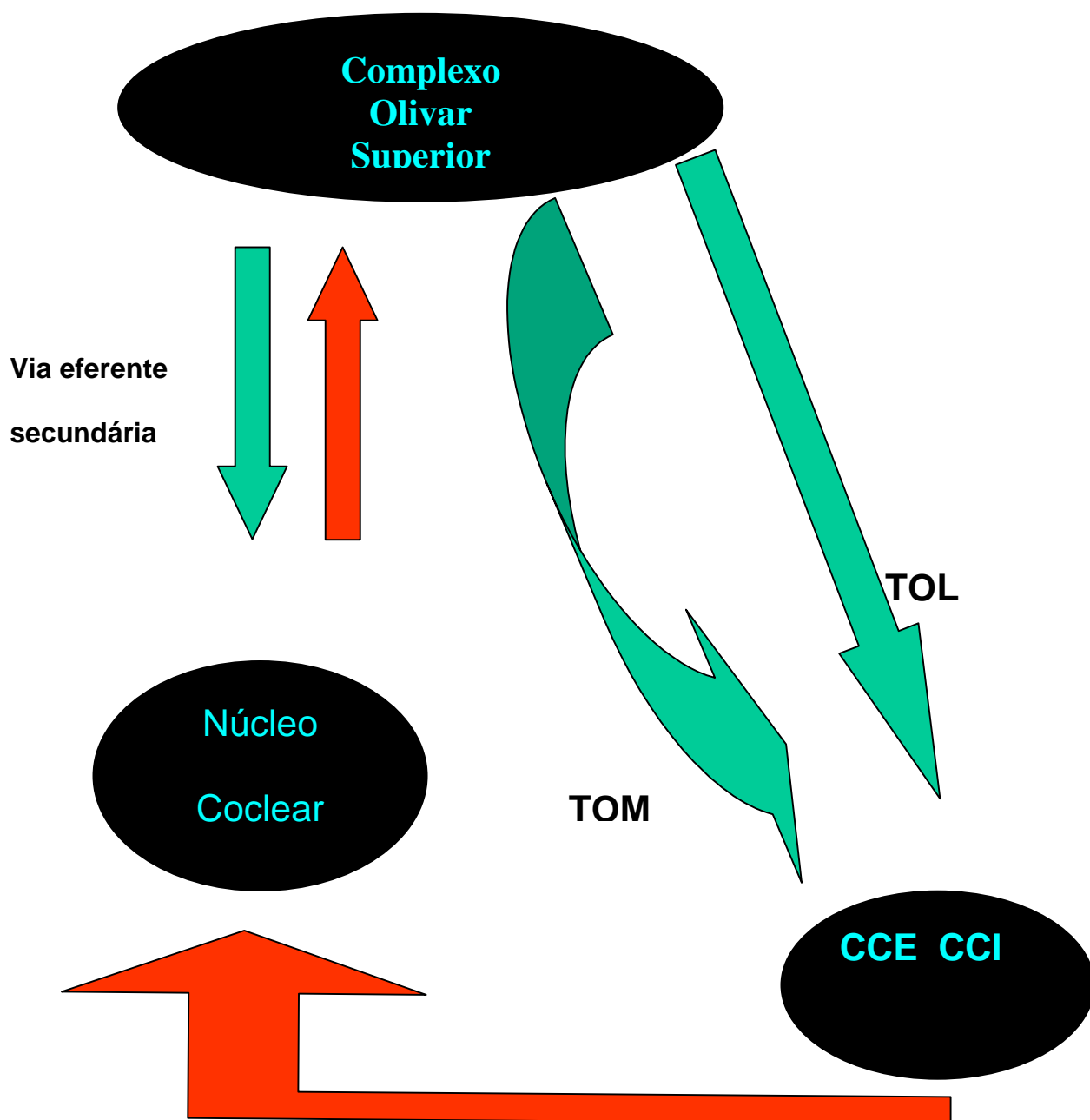


Figura 3- Esquema representando a ligação nervosa entre o núcleo coclear e o complexo olivar superior.

(TOM- trato olivococlear medial; TOL- trato olivococlear lateral)

2 REVISÃO DA LITERATURA

JASTREBOFF (1990), ao introduzir seu modelo neurofisiológico, cita a disfunção do sistema auditivo eferente como um dos fatores envolvidos nos mecanismos geradores do zumbido.

COLLET et al. (1990) referem que, apesar da facilidade de se quantificar a ação das vias auditivas eferentes pelo uso das EOA com um ruído na orelha contralateral, alguns cuidados são necessários como a eliminação de artefatos técnicos, do ruído de fundo, da transmissão transcraniana e do papel da orelha média para que se tenha certeza de que a redução da amplitude das EOA seja devida à ativação eferente.

VEUILLET et al. (1991a) obtêm 3,77 dBNPS de supressão das emissões otoacústicas transientes (EOAT) em frequências correspondentes à do ruído supressor, em pessoas sem queixa auditiva e em pessoas com secção do tendão do músculo estapédio, mostrando não haver envolvimento deste reflexo na variação das amplitudes das emissões. Nos casos de

surdez unilateral, não notam supressão das EOAT captadas na orelha normal, excluindo-se a transmissão transcraniana.

Já em indivíduos com zumbido unilateral, a supressão das EOAT produzida por um ruído de banda larga contralateral é menor nas orelhas com zumbido do que nas orelhas sem zumbido, sugerindo que o sistema eferente medial é menos efetivo no lado afetado pelo zumbido (VEUILLET et al., 1991b).

MOULIN et al. (1992), estudando o efeito das EOA espontâneas sobre a supressão das EOAPD, observam que, próximo à sua frequência, o efeito supressor é menor, podendo até haver um aumento da amplitude desta última. Concluem que talvez o efeito eferente não seja exclusivamente inibitório, principalmente na periferia das EOA espontâneas.

MORLET et al. (1993) comparam a supressão das EOAT em adultos jovens e em recém nascidos pré - termo. Com o uso de um ruído de banda larga a 50 dBNPS e a 70 dBNPS não obtiveram supressão no grupo dos prematuros. Nos adultos, a supressão foi em média de 1,2 dB a 50 dBNPS e de 2,1 dB a 70 dBNPS. Concluem que, nos recém nascidos prematuros, as sinapses do sistema eferente estão imaturas, acarretando a ausência da supressão e que, nos adultos, a supressão é proporcional à intensidade do ruído supressor.

MOULIN et al. (1993), analisando a supressão das EOAPD com o uso de um ruído de banda larga, com intensidade variando de 0 a 80 dBNPS, em 40 indivíduos saudáveis, sem perda auditiva, referem que a supressão cresce com o aumento da intensidade do estímulo contralateral,

principalmente para valores maiores que 55 dBNPS, e que não ocorre com intensidades menores que 25 dBNPS.

CHÉRY-CROZE et al. (1993) estudam a supressão das EOAT e EOAPD desencadeada por um ruído de banda larga a 30 dBNS, em 20 indivíduos com zumbido unilateral e 16 com zumbido bilateral. Com as EOAT, observam desde uma ausência de supressão até um aumento da amplitude desta emissão em 19 dos 20 indivíduos com zumbido unilateral e em todos com zumbido bilateral. Com o uso das EOAPD, as maiores alterações ocorreram nas frequências correspondentes à frequência do zumbido. Concluem que, apesar de o verdadeiro papel da via auditiva eferente na gênese do zumbido ainda ser obscuro, os testes de exploração dessa via têm se tornado, mais que úteis, necessários para um diagnóstico preciso desse sintoma.

No entanto, em 1994, CHÉRY-CROZE et al., avaliando uma amostra maior, formada por 28 pessoas com zumbido unilateral, permanente e não pulsátil, não observaram correlação entre uma menor efetividade do trato olivococlear medial e o lado afetado pelo zumbido, estando muitas vezes o lado de menor efetividade localizado contralateralmente ao lado com zumbido. Estes achados se contrapõem aos resultados obtidos até o momento, indicando a necessidade de maiores estudos sobre o assunto.

GRAHAN; HAZELL (1994) analisam a variação intra-individual do efeito da estimulação acústica contralateral sobre as EOAT em indivíduos com audição normal e em indivíduos com zumbido unilateral. Todos os participantes foram testados em três sessões, com intervalos entre elas de

três semanas. As pessoas com zumbido tiveram uma variabilidade maior dos resultados que as do grupo controle; no entanto, a proporção de menor supressão vista no grupo com zumbido foi mantida em todas as sessões. Os autores acreditam que essa grande variabilidade pode ser resultante de uma mudança na ativação neurofisiológica, por exemplo, uma flutuação na atividade eferente nos casos de zumbido.

ZHENG (1996), realizando teste de EOAT com estimulação contralateral em indivíduos com zumbido e com hiperacusia, detecta uma ausência no efeito supressivo da emissão em 50% dos participantes do primeiro grupo e em 100% do segundo grupo, reforçando a relação entre disfunção do trato olivococlear medial e zumbido e/ou hiperacusia.

Com o objetivo de se determinar com qual intensidade de ruído branco e de clique apresentado para a captação das EOAT se obtêm os melhores efeitos supressores, HOOD et. al. (1996) estudam as EOAT captadas na orelha direita de 48 indivíduos sem queixas auditivas, divididos em 5 grupos em função da intensidade do clique e da intensidade de ruído supressor. Observam que a redução da amplitude das EOAT é maior quanto maior a intensidade do ruído supressor e quanto menor a intensidade do clique.

KHALFA; COLLET (1996), investigando uma possível lateralidade funcional do sistema auditivo periférico, comparam a atividade do trato olivococlear medial entre as duas orelhas de indivíduos jovens, destros e sem história de alteração auditiva, por meio da supressão das EOAT, e concluem que o efeito supressor é maior na orelha direita que na esquerda.

Ressaltam que essa maior supressão na orelha direita poderia explicar a maior sensibilidade auditiva e a maior resistência a lesões provocadas por ruído intenso que se vê desse lado.

ATTIAS et al. (1996), estudando o sistema eferente medial em indivíduos com zumbido por perda auditiva induzida por exposição ao ruído, observam que, neste grupo, a amplitude das EOAT não diminuiu com o aumento da intensidade da estimulação contralateral, como ocorreu no grupo controle. Concluem que a atividade eferente está alterada nas pessoas com zumbido, indicando uma alteração nas terminações eferentes ou nas células ciliadas externas ou ainda uma combinação dos dois mecanismos.

Já LIND (1996) não encontra diferenças de supressão entre as orelhas de pacientes com zumbido unilateral; no entanto, as amplitudes das EOAT foram significativamente menores no lado com zumbido como também relatou CASTELLO (1997).

LAVERNHE-LEMAIRE; ROBIER (1997) relatam as mudanças sofridas nas latências das ondas dos potenciais auditivos precoces do tronco cerebral durante a estimulação binaural, em função da atenção do indivíduo estar localizada em uma ou em outra orelha, mostrando, primeiro, que o córtex é capaz de modular a periferia por meio dos tratos auditivos eferentes e, segundo, que esta modulação está sujeita aos padrões de predominância hemisférica.

Esta predominância ou lateralização do sistema eferente olivococlear também é vista por KHALFA et al. (1997) que, analisando a supressão das

EOAT em 70 indivíduos destros, obtêm supressões maiores à direita de uma forma geral e mais concentrada nas frequências mais graves, entre 700 Hz e 1600 Hz, e nas mais agudas, entre 5100 Hz e 5600 Hz, enquanto na orelha esquerda, as reduções foram mais localizadas nas frequências médias, por volta de 2400 Hz.

MORLET et al. (1999) também relatam assimetria da função eferente com predomínio da supressão à direita, agora em recém nascidos, indicando que a lateralidade do sistema auditivo está presente precocemente.

PERRY et al. (1999) comparam duas técnicas de captação do efeito supressor das EOAT. A primeira, mais usual, com o ruído supressor contralateral apresentado de forma contínua, ou seja, simultâneo ao estímulo dado na orelha ipsilateral para a captação das EOA e a segunda, com o estímulo supressor contralateral intercalado com o estímulo ipsilateral. Esta segunda técnica evitaria possíveis adaptações do efeito supressor em função do tempo e uma transmissão transcraniana do ruído; no entanto, os resultados de supressão obtidos foram basicamente os mesmos nos dois métodos, não justificando o uso da segunda técnica, muito mais complexa de se realizar.

RABINOVICH (1999), estudando o efeito de supressão nas EOAT com o uso de um ruído branco contralateral, em indivíduos com audição normal e em indivíduos portadores de esclerose múltipla, conclui que a amplitude média de resposta das EOA, da mesma forma que o efeito supressor neste último grupo, foi menor que no grupo controle.

ONISH (1999), avaliando as EOAPD em pessoas com zumbido, relata que essas pessoas apresentam alterações das EOA em uma porcentagem maior que no grupo sem zumbido, mesmo quando não há perda auditiva.

FIORINI (2000), em um estudo sobre EOAPD em trabalhadores expostos a ruído, não encontrou diferenças significativas de resposta, usando os dois tons puros na mesma intensidade ($L1=L2$) ou em intensidades diferentes ($L2 < L1$), em indivíduos sem perda auditiva. No entanto, recomenda, para maior reprodutibilidade dos resultados e para a menor influência do ruído de fundo, que a medida das EOAPD se inicie em 2000 Hz.

PIALARISSI et al. (2000) estudam a supressão das EOAT e das EOAPD provocada por um ruído de banda estreita na orelha contralateral, em portadores de doença retrococlear e em pessoas sem queixas auditivas. Obtêm no grupo controle valores de supressão variando de 1 a 3 dBNPS nas EOAT e de 0,5 a 3 dBNPS nas EOAPD para todas as freqüências. Já no grupo com doença retrococlear ocorreu um aumento da amplitude das EOAT transientes em todas as freqüências e em 750 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 3000 Hz nas EOAPD.

Segundo HOOD; BERLIN (2001), vários tipos de estímulos supressores podem ser usados, entre eles, tons puros, ruídos de banda larga, de banda estreita, sinais modulados, ruídos de fala. Especificamente em relação às EOAT, os de banda larga são mais efetivos que os de banda estreita e os estímulos tonais. Em relação à intensidade, recomendam 55 a 65 dBNPS, quando o ruído supressor for um clique linear, e 60 a 70 dBNPS,

quando for um ruído. Ressaltam também que o modo de apresentação contralateral é o mais comumente usado no estudo do efeito supressivo eferente já que o seu uso é mais fácil e rápido; no entanto, o estímulo supressor apresentado bilateralmente é o mais efetivo. Comentam ainda que o efeito do estímulo contralateral sobre as EOAPD é mais variável que o encontrado em outros tipos de emissão, podendo ocorrer tanto um aumento como uma diminuição na amplitude da resposta, mesmo em pessoas sem alterações auditivas.

Já DE CEULAER et al. (2001) determinam que, um ruído branco na orelha contralateral a 40 dBNS provoca as maiores supressões, sem desencadear o reflexo do estapédio. Com esse nível, a redução da amplitude da EOA é por volta de 1.18 dB, enquanto MAISON et al. (2001b) relatam que a redução máxima da amplitude das EOA ocorre 60 msec após o início do estímulo contralateral, tempo este que o estímulo leva para atingir a cóclea contralateral.

Em relação à técnica de captação destas EOAPD, NISHINO et al. (2001) observam respostas melhores usando os dois tons puros com intensidades diferentes, com $L2 < L1$, sendo esta uma forma de melhorar a relação sinal ruído e aumentar a detectabilidade das respostas de pequena amplitude.

Muito se discute se o efeito supressor se alteraria com o avançar da idade. PARTHASARATHY (2001), analisando EOAT e usando um ruído de banda larga contralateral, conclui que a supressão é significativamente menor no grupo de pessoas com idade entre 60 e 79 anos do que no grupo

com idade entre 20 e 59 anos, o que também é confirmado por KIM et al. (2002).

Ainda em função da idade, DURANTE; CARVALHO (2002) pesquisam a atividade do trato olivococlear medial em 120 recém nascidos a termo, sem risco para perda auditiva, pela supressão das EOAT com o uso de um ruído de banda larga a 60 dBNPS. Os resultados mostram supressão das EOAT em 88,5% da amostra com uma amplitude média variando de 2,32 dB a 3,28 dB, permitindo-lhes concluir que o trato eferente medial já sofreu sua maturação fisiológica ao nascimento.

JAMES et al. (2002), estudando a supressão das EOAPD em tempo real, concluem que: 1) um ruído de banda estreita na orelha contralateral provoca uma melhor supressão que um tom puro; 2) a supressão máxima ocorre para valores de $F2 = 4400$ Hz; 3) apesar de haver uma variação muito grande de valores de supressão entre as pessoas estudadas, esta variação é desprezível quando se analisam, no mesmo indivíduo, os resultados de duas sessões; 4) o tempo médio de início da supressão é de 43 msec após a introdução do ruído supressor.

BURGUETTI et al. (2002), avaliando as EOAPD em mulheres com zumbido e sem perda auditiva, notam amplitudes reduzidas quando comparadas com o grupo controle, sugerindo que uma redução de atividade das células ciliadas externas poderia estar implicada na gênese do sintoma.

FÁVERO et al. (2003) estudam a supressão das EOAPD com o uso de um ruído de banda larga a 50 dBNA na orelha contralateral de indivíduos destros com zumbido bilateral. Em função da lateralidade do sistema

eferente, são analisados somente os resultados da orelha direita dos participantes. Concluem que há uma grande relação entre alteração da supressão das EOAPD e zumbido, apesar da pequena amostra utilizada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

Foi realizado um estudo tipo caso-controle com 88 participantes, dos quais 44 eram pessoas com zumbido (grupo de estudo), regularmente matriculados no Ambulatório de Zumbido da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e 44 eram voluntários sem zumbido (grupo controle).

Os critérios de inclusão no grupo de estudo foram:

- Indivíduos destros, de qualquer sexo, com idade máxima de 60 anos, presença de zumbido bilateral de caráter constante.
- Audiometria tonal com limiares de até 25 dBNA nas frequências de 250 a 8000 Hz bilateralmente.
- Imitanciometria normal.
- Presença de EOAPD, seguindo uma relação sinal/ruído igual ou superior a 6dB nas frequências de 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz,

3000 Hz, 4000 Hz e 6000 Hz, calculadas segundo os valores expressos no Quadro 1.

- Ciência da pesquisa, com assinatura do termo de consentimento pós-informação.

Foram excluídos os indivíduos com doenças neurológicas ou psiquiátricas.

O grupo controle foi formado por voluntários destros, com audição normal e sem zumbido, pareados por sexo e idade com o grupo de estudo. Esses voluntários foram recrutados entre os acompanhantes dos pacientes submetidos a qualquer cirurgia na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica e entre os funcionários do Hospital das Clínicas. Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos adotados para o grupo de estudo, excetuando a presença de zumbido.

Quadro 1: Valores de F1 e F2 usados para obtenção das EOAPD:

	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz
F1	909 Hz	1366 Hz	1818 Hz	2733 Hz	3649 Hz	5480 Hz
F2	1112 Hz	1672 Hz	2225 Hz	3344 Hz	4463 Hz	6701 Hz
PD1	705 Hz	1061 Hz	1411 Hz	2123 Hz	2835 Hz	4259 Hz
PD2	1316 Hz	1977 Hz	1632 Hz	3954 Hz	5277 Hz	7921 Hz

F1, F2- Tons puros usados para obtenção dos produtos de distorção.

PD1, PD2- Produtos de distorção.

3.2 Método

Todos os participantes foram submetidos a audiometria tonal, imitanciometria e pesquisa das EOAPD.

A audiometria tonal foi realizada em cabine acústica com audiômetro Midmate 622 da Madsen Eletronics, sendo testada a via aérea nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz, e via óssea em 500, 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz. A imitanciometria foi realizada por meio do imitanciômetro Interacoustics, Kamplex, modelo AZ 26.

Para a medida das EOAPD, foi utilizado um analisador coclear Celesta 503 (versão 3.xx), fabricado pela Madsen Eletronics, acoplado a um computador Pentium II, utilizando-se o software NOAH, versão 2.0, dentro do Windows 98.

Para obtenção das EOAPD foram usados dois tons puros na razão de $F2/F1 = 1,22$, apresentados na intensidade de 70 dBNPS, seguindo a média geométrica de F1 e F2, através do *DP-gram*, ou gráfico da frequência pela amplitude. O teste foi realizado com os participantes sentados, em sala acusticamente tratada.

O estímulo acústico supressor usado foi um ruído branco, com energia na faixa de frequência de 100 a 10.000 Hz e espectro de amplitude segundo a figura 4 (RUSSO, 1993), apresentado por um audiômetro Maico, modelo MA 32, via fone de ouvido TDH 39 e coxim MX 41, na intensidade de 50 dBNA. O fone já estava acoplado à orelha contralateral à captação das EOAPD antes do início das medidas, para que não ocorresse manipulação

da sonda das EOAPD entre as etapas do teste. Foi realizada a verificação da sonda de forma sistemática antes da captação de cada emissão e se respeitou o intervalo de pelo menos 1 segundo entre o início do ruído branco e a captação das EOA.

O registro das EOAPD foi iniciado primeiramente na ausência do ruído contralateral e posteriormente na presença do mesmo, da seguinte forma:

Grupo de estudo:

1. EOAPD na orelha direita na ausência de ruído branco contralateral.
2. EOAPD na orelha direita na presença de ruído branco contralateral.
3. EOAPD na orelha esquerda na ausência de ruído branco contralateral.
4. EOAPD na orelha esquerda na presença de ruído branco contralateral.

Grupo controle:

1. EOAPD na orelha direita na ausência de ruído branco contralateral.
2. EOAPD na orelha direita na presença de ruído branco contralateral.
3. EOAPD na orelha esquerda na ausência de ruído branco contralateral.
4. EOAPD na orelha esquerda na presença de ruído branco contralateral.

Para a análise dos resultados foram utilizadas duas medidas de desfecho:

1. Quantitativa, com o valor da supressão calculado pela subtração das EOAPD obtidas sem o uso do ruído contralateral, do valor das EOAPD com o uso do ruído contralateral, para cada frequência específica e expressa em valores numéricos.
2. Qualitativa, com o resultado da estimulação acústica contralateral classificado como supressão (valor da diferença antes e após estimulação contralateral maior que zero) ou não supressão (diferença menor ou igual a zero).

A primeira parte da análise consistiu na comparação dos resultados obtidos na avaliação da orelha direita das pessoas com e sem zumbido. Para medir a associação entre a não supressão das EOA e a presença de zumbido, foram calculadas as *odds ratios* (OR) (HENNEKENS; BURING, 1987) em cada frequência estudada, bem como seus respectivos intervalos de confiança com nível de confiança 95% (IC_{95%}). As associações foram testadas com o uso do teste de qui-quadrado de McNemar (utilizado na análise de estudos caso-controle com pareamento individual). Além disso, a comparação dos valores da supressão nos indivíduos com zumbido e nos sem zumbido, nas diferentes frequências estudadas, foi feita com o uso do teste de Mann-Whitney (utilizado em lugar do teste t devido à distribuição não normal dos dados) (KIRKWOOD, 1988).

A segunda etapa da análise foi a comparação dos resultados obtidos na avaliação da orelha direita e da orelha esquerda dos indivíduos sem

zumbido. A comparação entre as proporções de supressão e não supressão das EOAPD em cada orelha foi feita com o uso do teste de qui-quadrado de McNemar. Já a comparação entre os valores da supressão observados em cada orelha foi realizada com o uso do teste de Wilcoxon (utilizado em substituição ao teste t pareado devido à distribuição não normal dos dados) (KIRKWOOD, 1988).

Em todas as etapas da análise foi admitido o nível de significância estatística $p \leq 0,05$.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (processo número 544/00) (Apêndice).

Um estudo piloto foi realizado com 28 pessoas, 14 com zumbido e 14 sem zumbido, com a finalidade de analisar a viabilidade do método escolhido e para cálculo do tamanho da amostra.

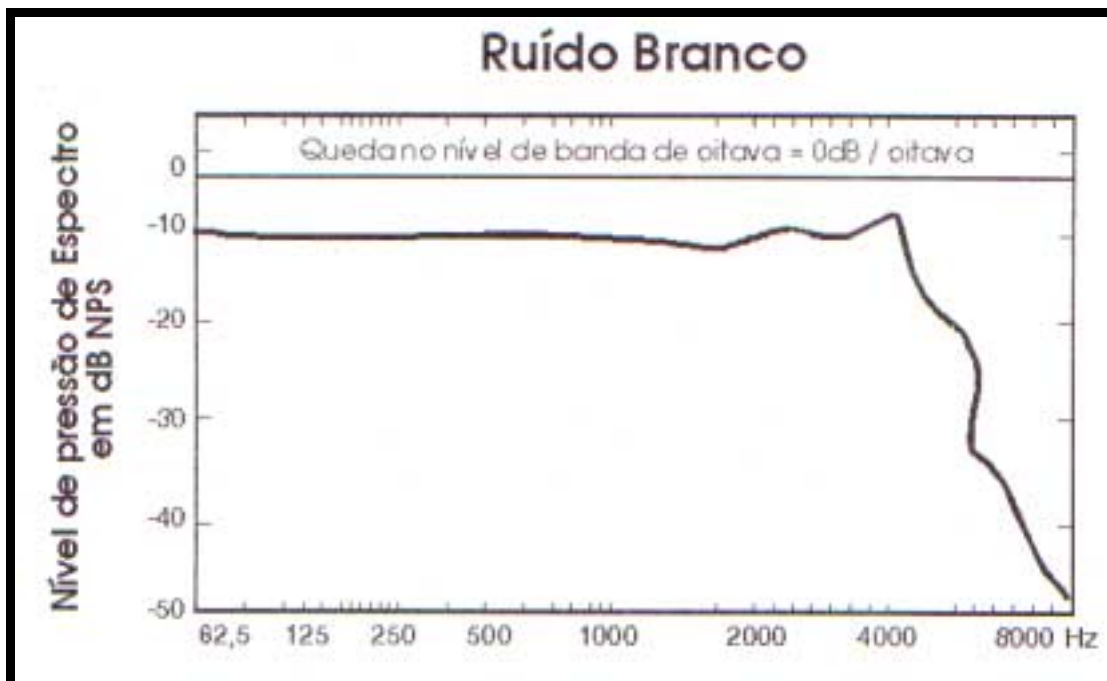


Figura 4: Espectro de amplitude do ruído branco
(Adaptado de RUSSO, 1993.)

4 RESULTADOS

4.1 Comparação entre indivíduos com e sem zumbido

Para o estudo do efeito da supressão das EOAPD com estimulação acústica contralateral em indivíduos com zumbido, foram incluídos 44 pares de indivíduos com e sem zumbido, perfazendo o total de 88 sujeitos. Em cada grupo foram incluídos 14 (31,8%) indivíduos do sexo masculino. A média de idade do grupo com zumbido foi de 46,7 anos (desvio padrão = 9,3 anos), enquanto a do grupo dos indivíduos sem zumbido foi de 46,8 anos (desvio padrão = 9,5 anos) ($p = 0,98$).

Os valores de supressão, medidos em cada frequência, são apresentados no Gráfico 1 e na Tabela 1. Os indivíduos com zumbido apresentaram valores inferiores de supressão nas frequências de 1500 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz.

Gráfico 1: Mediana dos valores de supressão nas freqüências de 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz e 6000 Hz dos indivíduos com e sem zumbido (n = 88).

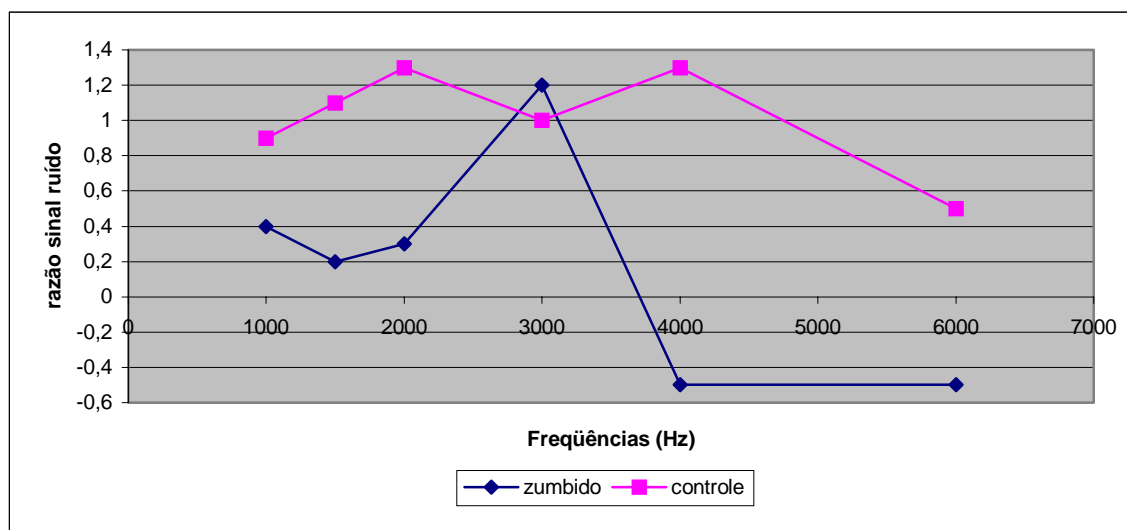


Tabela 1: Mediana e valores mínimo e máximo de supressão nos indivíduos com e sem zumbido observados nas frequências de 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz e 6000 Hz (n = 88).

Frequência	Supressão		P
	Indivíduos com zumbido	Indivíduos sem zumbido	
1000 Hz			0,10
Mediana	0,4	0,9	
Mínimo – máximo	-3,3 a 6,4	-2,7 a 5,8	
1500 Hz			0,003
Mediana	0,2	1,1	
Mínimo – máximo	-6,4 a 5,1	-7,3 a 9,9	
2000 Hz			< 0,001
Mediana	0,3	1,3	
Mínimo – máximo	-13,1 a 6,8	-0,6 a 8,3	
3000 Hz			0,35
Mediana	1,2	1,0	
Mínimo – máximo	-6,2 a 7,7	-1,2 a 10,6	
4000 Hz			< 0,001
Mediana	-0,5	1,3	
Mínimo – máximo	-6,3 a 7,2	-0,9 a 7,1	
6000 Hz			0,12
Mediana	-0,5	0,5	
Mínimo – máximo	-4,1 a 5,5	-4,5 a 4,8	

p= corresponde ao valor obtido com a aplicação do teste de Mann-Whitney.

Classificando os resultados em supressão e não supressão, observamos na tabela 2 que, em 1000 Hz, os sujeitos com zumbido tenderam a apresentar mais vezes não supressão quando comparados aos sem zumbido.

Nas freqüências de 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz e 4000 Hz a não supressão das EOAPD esteve fortemente associada à presença de zumbido (Tabelas 3, 4, 5 e 6). Na freqüência 1500 Hz, em 34,1% dos pares, o indivíduo com zumbido não apresentou supressão das EOAPD enquanto o sem zumbido teve supressão. O inverso (controle não suprimir, indivíduo com zumbido suprimir) ocorreu em apenas 2,3% dos pares estudados (Tabela 3).

Na freqüência 2000 Hz, em 36,4% da amostra de pares estudada, apenas o indivíduo com zumbido apresentou não supressão e o inverso ocorreu em apenas 4,5% da amostra (Tabela 4).

Em 3000 Hz, apenas o indivíduo com zumbido apresentou não supressão em 29,5% dos pares de sujeitos estudados e o inverso ocorreu em apenas 2,3% da amostra (Tabela 5).

Em 4000 Hz, em 50,0% dos pares, apenas o indivíduo com zumbido apresentou supressão, ao passo que em nenhum par ocorreu o inverso (Tabela 6) e finalmente, na freqüência 6000 Hz, os indivíduos com zumbido tenderam a apresentar mais freqüentemente não supressão das EOA que os sem zumbido (Tabela 7).

Em todas as freqüências observamos associações entre a não supressão das EOAPD e a presença de zumbido ($OR > 1,0$). Nos extremos

da faixa de frequência estudada (1000 Hz e 6000 Hz), as associações estiveram próximas ao nível de significância estatística, mas não o atingiram, enquanto nas frequências intermediárias as associações foram significativas, conforme sintetizado na Tabela 8.

Tabela 2: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 1000 Hz observada entre os pares de indivíduos com e sem zumbido (n = 44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	3 (6,8%)	12 (27,3%)	15 (34,1%)
Supressão	5 (11,4%)	24 (54,5%)	29 (65,9%)
Total	8 (18,2%)	36 (81,8%)	44 (100,0%)

OR_(pareado) = 2,4

IC_{95%}: 0,8 a 6,8

p (χ^2 de McNemar) = 0,09

Tabela 3: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 1500 Hz, observada entre os pares de indivíduos com e sem zumbido (n=44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	6 (13,6%)	15 (34,1%)	21 (47,7%)
Supressão	1 (2,3%)	22 (50,0%)	23 (52,3%)
Total	7 (15,9%)	37 (84,1%)	44 (100,0%)

OR_(pareado) = 15,0

IC_{95%}: 2,0 a 113,6

p (χ^2 de McNemar) < 0,001

Tabela 4: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 2000 Hz, observada entre os pares de indivíduos com e sem zumbido (n=44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não	Supressão	Total
	Supressão		
Não Supressão	1 (2,3%)	16 (36,4%)	17 (38,7%)
Supressão	2 (4,5%)	25 (56,8%)	27 (61,3%)
Total	3 (6,8%)	41 (93,2%)	44 (100,0%)

OR_(pareado) = 8,0

IC_{95%}: 1,8 a 24,8

p (χ^2 de McNemar) = 0,001

Tabela 5: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 3000 Hz, observada entre os pares indivíduos com e sem zumbido (n=44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não	Supressão	Total
	Supressão		
Não Supressão	---	13 (29,5%)	13 (29,5%)
Supressão	1 (2,3%)	30 (68,2%)	31 (70,5%)
Total	1 (2,3%)	43 (97,7%)	44 (100,0%)

OR_(pareado) = 13,0

IC_{95%}: 1,7 a 99,4

p (χ^2 de McNemar) = 0,001

Tabela 6: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 4000 Hz, observada entre os pares de indivíduos com e sem zumbido (n=44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	4 (9,1%)	22 (50,0%)	26 (59,1%)
Supressão	---	18 (40,9%)	18 (40,9%)
Total	4 (9,1%)	40 (90,9%)	44 (100,0%)

$$OR_{(\text{pareado})} = \infty$$

$$IC_{95\%}: 5,5 \text{ a } \infty$$

$$p (\chi^2 \text{ de McNemar}) < 0,001$$

Tabela 7: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral na frequência 6000 Hz, observada entre os pares de indivíduos com e sem zumbido (n=44 pares).

INDIVÍDUOS COM ZUMBIDO	INDIVÍDUOS SEM ZUMBIDO		
	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	6 (13,6%)	17 (38,7%)	23 (52,3%)
Supressão	8 (18,2%)	13 (29,5%)	21 (47,7%)
Total	14 (31,8%)	30 (68,2%)	44 (100,0%)

$$OR_{(\text{pareado})} = 2,1$$

$$IC_{95\%}: 0,9 \text{ a } 4,9$$

$$p (\chi^2 \text{ de McNemar}) = 0,07$$

Tabela 8: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral observada entre os indivíduos com e sem zumbido em todas as frequências.

Frequência	COM ZUMBIDO	SEM ZUMBIDO	OR	IC _{95%}	P
1000 Hz					0,09
Não Supressão	29 (65,9%)	8 (18,2%)	2,4	0,8 a 6,8	
Supressão	15 (34,1%)	36 (81,8%)	1,0		
1500 Hz					< 0,001
Não Supressão	23 (52,3%)	7 (15,9%)	15,0	2,0 a 113,6	
Supressão	21 (47,7%)	37 (84,1%)	1,0		
2000 Hz					0,001
Não Supressão	27 (61,4%)	3 (6,8%)	8,0	1,8 a 24,8	
Supressão	17 (38,6%)	41 (93,2%)	1,0		
3000 Hz					0,001
Não Supressão	31 (70,4%)	1 (2,3%)	13,0	1,7 a 99,4	
Supressão	13 (29,6%)	43 (97,7%)	1,0		
4000 Hz					< 0,001
Não Supressão	18 (40,9%)	4 (9,1%)	∞	5,5 a ∞	
Supressão	26 (59,1%)	40 (90,9%)	1,0		
6000 Hz					0,07
Não Supressão	21 (47,7%)	14 (31,8%)	2,1	0,9 a 4,9	
Supressão	23 (52,3%)	30 (68,2%)	1,0		

OR correspondente à análise pareada.

p correspondente ao teste de χ^2 de McNemar.

4.2 Comparação entre orelha direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido

Para o estudo da lateralidade das vias auditivas eferentes foram utilizados os dados dos 44 voluntários participantes do estudo. O valor de supressão observado nas orelhas direita e esquerda são apresentados no Gráfico 2 e na Tabela 9. A supressão foi significativamente maior na orelha direita nas frequências 1000, 1500, 2000 e 4000 Hz. Em nenhuma frequência estudada a supressão foi maior na orelha esquerda.

Gráfico 2: Mediana dos valores de supressão observados nas orelhas direita (OD) e esquerda (OE) dos indivíduos sem zumbido, nas frequências de 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz e 6000 Hz (n = 44).

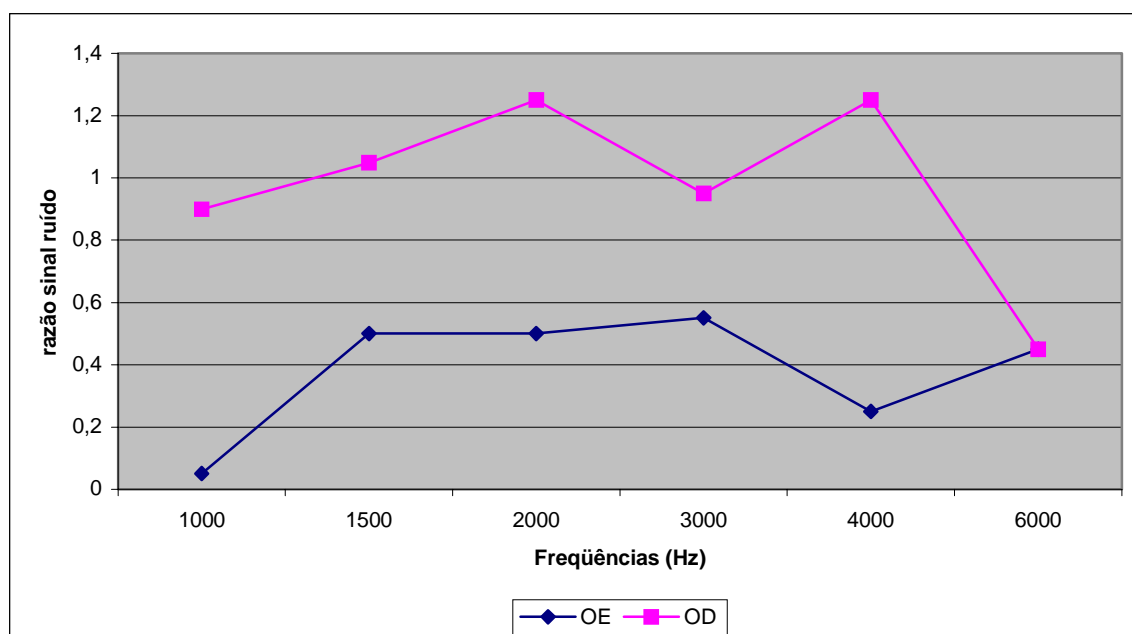


Tabela 9: Mediana e valores mínimos e máximos de supressão nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido (n = 44).

Frequência	Supressão		p
	Orelha esquerda	Orelha direita	
1000 Hz			0,004
Mediana	0,05	0,9	
Mínimo – máximo	-3,3 a 5,2	-2,7 a 5,8	
1500 Hz			0,05
Mediana	0,5	1,05	
Mínimo – máximo	-5,2 a 5,4	-7,3 a 9,9	
2000 Hz			0,002
Mediana	0,5	1,25	
Mínimo – máximo	-4,5 a 6,1	-0,6 a 8,3	
3000 Hz			0,17
Mediana	0,55	0,95	
Mínimo – máximo	-3,0 a 8,2	-1,2 a 10,6	
4000 Hz			< 0,001
Mediana	0,25	1,25	
Mínimo – máximo	-3,5 a 6,4	-0,9 a 7,1	
6000 Hz			
Mediana	0,45	0,45	0,43
Mínimo – máximo	-5,0 a 12,0	-4,5 a 4,8	

p= correspondente ao Wilcoxon.

Os resultados, classificados em supressão e não supressão das EOAPD, na orelha esquerda e direita dos indivíduos sem zumbido, nas diferentes freqüências, são apresentados nas tabelas 10, 11, 12, 13, 14, 15.

Na freqüência de 1000 Hz, 9,1% dos indivíduos apresentaram não supressão em ambas as orelhas e 43,2% apresentaram supressão em ambas as orelhas. Foi observado um predomínio de não supressão do lado esquerdo, pois, enquanto 9,1% dos indivíduos apresentaram não supressão apenas na orelha direita, 38,6% apresentaram este fenômeno apenas do lado esquerdo (Tabela 10).

Na freqüência de 1500 Hz não foi observada associação entre lateralidade e supressão das EOAPD, já que um número aproximadamente igual de indivíduos apresentou não supressão em apenas uma das orelhas isoladamente e 68,2% dos indivíduos apresentaram supressão em ambas as orelhas nesta freqüência (Tabela 11).

Na freqüência 2000 Hz, foi observada uma associação entre não supressão EOAPD e o lado esquerdo. 68,2% dos participantes apresentaram supressão em ambas as orelhas; contudo, 25,0% apresentaram não supressão apenas do lado esquerdo e apenas 2,3% apresentaram não supressão apenas à direita (Tabela 12).

Na freqüência de 3000 Hz novamente houve um predomínio de não supressão do lado esquerdo: 29,5% indivíduos apresentaram não supressão apenas à esquerda, enquanto nenhum participante apresentou não supressão apenas à direita. A maior parte (68,2%) dos indivíduos apresentou supressão das EOAPD em ambas as orelhas (Tabela 13).

Na frequência de 4000 Hz, 50,0% dos participantes apresentaram supressão em ambas as orelhas e 4,5% apresentaram não supressão bilateral. Apenas em 4,5% ocorreram não supressões apenas à direita, enquanto 41,0% apresentaram não supressão apenas na orelha esquerda (Tabela 14).

Na frequência de 6000 Hz, finalmente, não foi observada associação entre a não supressão e lateralidade, pois, enquanto 25,0% dos indivíduos apresentaram não supressão apenas à direita, 20,4% apresentaram o mesmo fenômeno apenas à esquerda (Tabela 15).

Houve, portanto, um predomínio significativo da supressão à direita nas frequências de 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz e 4000 Hz (Tabela 16).

Tabela 10: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 1000 Hz (n = 44).

	<i>Orelha esquerda</i>		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	4 (9,1%)	4 (9,1%)	8 (18,2%)
Supressão	17 (38,6%)	19 (43,2%)	36 (81,8%)
<i>Total</i>	21 (47,7%)	23 (52,3%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 8,05

p = 0,005

Tabela 11: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 1500 Hz (n = 44).

	<i>Orelha esquerda</i>		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	2 (4,5%)	5 (11,4%)	7 (15,9%)
Supressão	7 (15,9%)	30 (68,2%)	37 (84,1%)
<i>Total</i>	9 (20,4%)	35 (79,6%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 0,33

p = 0,56

Tabela 12: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 2000 Hz (n = 44).

	Orelha esquerda		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	1 (2,3%)	2 (4,5%)	3 (6,8%)
Supressão	11 (25,0%)	30 (68,2%)	41 (93,2%)
<i>Total</i>	12 (27,3%)	32 (72,7%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 6,23

p = 0,01

Tabela 13: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 3000 Hz (n = 44).

	Orelha esquerda		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	1 (2,3%)	---	1 (2,3%)
Supressão	13 (29,5%)	30 (68,2%)	43 (97,7%)
<i>Total</i>	14 (31,8%)	30 (68,2%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 13,00

p < 0,001

Tabela 14: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 4000 Hz (n = 44).

	Orelha esquerda		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	2 (4,5%)	2 (4,5%)	4 (9,0%)
Supressão	18 (41,0%)	22 (50,0%)	40 (91,0%)
<i>Total</i>	20 (45,5%)	24 (54,5%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 12,8

p (teste exato) < 0,001

Tabela 15: Proporção de supressão/não supressão nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido na frequência de 6000 Hz (n = 44).

	Orelha esquerda		
Orelha direita	Não Supressão	Supressão	Total
Não Supressão	3 (6,8%)	11 (25,0%)	14 (31,8%)
Supressão	9 (20,4%)	21 (47,7%)	30 (68,2%)
<i>Total</i>	12 (27,3%)	32 (72,7%)	44 (100,0%)

χ^2 de McNemar = 0,20

p = 0,65

Tabela 16: Proporção de supressão/não supressão das EOAPD com o uso de estimulação acústica contralateral observada nas orelhas direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido (n=44).

Freqüência	Orelha esquerda	Orelha direita	P
1000 Hz			0,005
Não Supressão	21 (47,7%)	8 (18,2%)	
Supressão	23 (52,3%)	36 (81,8%)	
1500 Hz			0,56
Não Supressão	9 (15,9%)	7 (15,9%)	
Supressão	35 (79,6%)	37 (84,1%)	
2000 Hz			0,01
Não Supressão	12 (27,3%)	3 (6,8%)	
Supressão	32 (72,7%)	41 (93,2%)	
3000 Hz			<0,001
Não Supressão	14 (31,8%)	1 (2,3)	
Supressão	30 (68,2%)	43 (97,7%)	
4000 Hz			< 0,001
Não Supressão	20 (45,5%)	4 (9,0%)	
Supressão	24 (54,5%)	40 (91,0%)	
6000 Hz			0,65
Não Supressão	12 (27,3%)	14 (31,8%)	
Supressão	32 (72,7%)	30 (68,2%)	

p=corresponde ao teste de χ^2 de McNemar.

5 DISCUSSÃO

Várias teorias têm surgido ao longo dos anos com o intuito de explicar a gênese do zumbido. Uma delas relaciona uma possível alteração no funcionamento das vias auditivas eferentes com a geração e com a manutenção desse sintoma (JASTREBOFF,1990).

Apesar de vários estudos já terem estabelecido uma relação direta entre não supressão das EOA e a presença de zumbido (VEUILLET et al., 1991b; CHÉRY-CROZE et al., 1993; GRAHAN; HAZELL, 1996; ZHENG, 1996; ATTIAS, 1996; FÁVERO et al., 2003) e outros, sugerido isto, em função da menor amplitude das EOA nestes pacientes (CASTELLO, 1997; ONISH, 1999; BURGHEITTI et al., 2002), estes resultados não foram reproduzidos em todas as pesquisas (CHÉRY-CROZE et al., 1994; LIND, 1996).

Provavelmente estas divergências estão relacionadas às muitas variáveis presentes na técnica de captação das EOA e da sua supressão (COLLET et al., 1990) e à falta de um protocolo bem estabelecido para a realização destas pesquisas.

Em nossa análise, usamos duas medidas de desfecho para estudar o comportamento das vias auditivas eferentes nas pessoas com zumbido, a qualitativa, com supressão expressa em valores numéricos e a quantitativa, com o resultado classificado em supressão e não supressão.

Apesar de obtermos dados muito significativos desta relação nas frequências de 1500 Hz, 2000 Hz e 4000 Hz e não significativos em 1000 Hz e em 6000 Hz, notamos que, em 3000 Hz, os resultados foram diferentes, dependendo da medida de desfecho usada, sendo significativo para classificação qualitativa e não significativo para a quantitativa. Isto pode ser explicado pela grande variação nos valores de supressão (tabela 1), com presença de supressão no grupo com zumbido e de não supressão no grupo sem zumbido.

Segundo GRAHN, HAZELL (1994), o reflexo eferente é flutuante nas pessoas com zumbido, intercalando períodos onde a supressão ocorre normalmente com momentos onde ele não é desencadeado, explicando a grande porcentagem de supressão presente neste grupo. Já a frequência de não supressão, vista nos indivíduos sem zumbido, é para HOOD; BERLIN (2001) normal quando se estuda este fenômeno por meio das EOAPD e pode estar relacionada à presença de emissões otoacústicas espontâneas (MOULIN et al.,1992).

De qualquer forma, esta variabilidade amostral diminui o poder do estudo, predispõe a resultados obtidos ao acaso e nos faz concluir que a classificação dos resultados em supressão e não supressão, ao invés do uso

dos valores numéricos, é a melhor medida de desfecho, pelo menos quando se utiliza EOAPD.

CHÉRY-CROZE et al. (1993) afirmaram que na frequência correspondente à frequência do zumbido há uma disfunção maior do trato olivococlear, com uma maior não supressão das EOA. Em nossos resultados isto ocorreu em 4000 Hz, com a associação tendendo ao infinito (tabela 8), no entanto, não realizamos a pesquisa das características psicoacústicas dos zumbidos dos participantes para confirmar esta hipótese. Por outro lado, JAMES et al. (2002) observam uma maior supressão nesta frequência em pessoas sem queixa auditiva. Na tabela 6 notamos que em 50% dos pares estudados houve supressão no indivíduo sem zumbido e não supressão no com zumbido e em nenhum par a associação inversa foi observada. Portanto, podemos sugerir que este resultado, extremamente significativo em 4000 Hz, pode ser decorrente da somatória desses dois fatores, ou seja, do grupo com zumbido suprimindo menos e do grupo sem zumbido suprimindo mais.

Uma outra variável de confusão, que pode estar envolvida nos diferentes resultados na literatura, é o não controle da lateralidade funcional do sistema eferente. A maioria dos estudos inclui pessoas com zumbido unilateral e compara a supressão do lado ipsilateral com o lado contralateral ao zumbido (VEUILLET et al., 1991b; CHÉRY-CROZE et al., 1993; CHÉRY-CROZE et al., 1994; LIND, 1996), no entanto, o sistema auditivo eferente funciona de forma lateralizado, seguindo os padrões de predominância hemisférica (LAVERNHE-LEMAIRE; ROBIER, 1997; MORLET et al., 1999)

e, portanto, não apresenta efeitos supressores iguais para a orelha direita e esquerda em pessoas destros e canhotos (KHALFA; COLLET, 1996; KHALFA et al., 1997).

CHÉRY-CROZE et al. (1994), por exemplo, não conseguem estabelecer uma relação entre zumbido e alteração na supressão das EOA, referindo que muitas vezes o lado de menor efetividade do efeito supressor está localizado contralateralmente ao lado do zumbido e, apesar de os autores afirmarem que este achado pode ser reflexo dos inúmeros fatores etiológicos e das características psicoacústicas que estão envolvidas nos quadros de zumbido, parece-nos que o não controle da predominância hemisférica pode ter influenciado estes resultados. Portanto, para uma melhor reprodutibilidade dos resultados, optamos pela utilização somente de pessoas destros e só comparamos os dados da orelha direita dos participantes.

Para estudar melhor o funcionamento do trato olivococlear medial em função da lateralidade, comparamos os dados obtidos nas orelhas direita e esquerda do grupo sem zumbido, usando as duas medidas de desfecho descritas anteriormente. Como ocorreu no nosso primeiro objetivo, não obtivemos resultados semelhantes em 3000 Hz, com valores não significativos na análise quantitativa e significativos na qualitativa, reforçando o uso desta última para este tipo de estudo.

Observamos uma menor supressão à esquerda nas freqüências de 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz e uma proporção praticamente igual de supressão entre as orelhas nas freqüências de 1500 Hz e em 6000 Hz

(Tabela 16), indicando-nos que na orelha direita dos destros a supressão das EOAPD é maior na maioria das freqüências estudadas, como nos estudos de KHALFA; COLLET (1996) e de KHALFA et al. (1997).

Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar os resultados pouco significativos em 1000 Hz e em 6000 Hz no estudo da supressão nas pessoas com zumbido e em 1500 Hz e em 6000 Hz na pesquisa da lateralidade.

Analisando a tabela 8 observamos uma forte associação entre não supressão e zumbido em todas as freqüências (OR maior que 2,1), mas em 1000 Hz e em 6000 Hz não se atingiu o nível de significância desejado. Estes dados nos sugerem que, se aumentássemos a amostra, esta relação seria obtida em todas as freqüências estudadas.

No entanto, os resultados ruins em 6000 Hz também no estudo da lateralidade fazem-nos pensar sobre a relação destes resultados com a escolha de um ruído branco como estímulo supressor. Este tipo de ruído é recomendado e usado para a pesquisa da supressão das EOAPD e das EOAT por vários autores (VEUILLET et al., 1991a; MORLET et al., 1993; MOULIN et al., 1993; CHÉRY-CROZE et al., 1993; CHÉRY-CROZE et al., 1994; HOOD et al., 1996; RABINOVICH, 1999; HOOD; BERLIN, 2001; DE CEULAER et al., 2001; PARTHASARATHY, 2001; DURANTE; CARVALHO, 2002; FÁVERO et al, 2003) por ser mais efetivo, com maior poder de supressão, apesar de alguns preferirem os ruídos de banda estreita (PIALARISSI et al., 2000; JAMES et al., 2002).

A grande vantagem do uso do ruído branco é a facilidade técnica para a captação da supressão das EOAPD. Como ele contém energia em uma faixa de frequência muito ampla, não há necessidade de se medir a supressão em cada frequência isoladamente como ocorre com o uso de um ruído de banda estreita. No entanto, apesar de sua efetividade se manter até os 6000 Hz, notamos na figura 4 que ela começa a cair a partir de 4000 Hz. Como a supressão ocorre com especificidade de frequência (VEUILLET et al., 1991a) e é proporcional à intensidade do ruído contralateral (VEUILLET et al., 1991a; MOULIN et al., 1993; MORLET et al., 1993; HOOD et al., 1996; HOOD; BERLIN, 2001, DE CEULAER et al., 2001), acreditamos que, em 6000 Hz, pode não ter havido efetividade suficiente para desencadear a supressão das EOA, ficando os dois grupos mais parecidos nesta situação.

Já os resultados ruins em 1000 Hz, na primeira parte da análise e em 1500 Hz na segunda, podem decorrer do nível de ruído que contamina o teste das EOAPD nas frequências abaixo de 2000 Hz (FIORINI, 2000), deixando os resultados menos fidedignos e mais susceptíveis a erros de associação.

Ainda não se chegou a um consenso sobre qual a intensidade ideal do ruído contralateral (MORLET et al., 1993; MOULIN et al., 1993; HOOD et al., 1996; HOOD; BERLIN, 2001; DE CEULAER et al., 2001), no entanto, ela não deve ser alta o suficiente para desencadear o reflexo do estapédio, nem para promover a transmissão transcraniana deste estímulo, fatores que

levariam à redução da amplitude das EOA independente da ação do trato olivococlear medial.

PERRY et al. (1999), preocupados com a contaminação do teste pela intensidade do ruído supressor, chegaram a propor o uso do estímulo acústico contralateral intercalado com o estímulo desencadeador da EOA, ao invés da forma clássica, dado continuamente, no entanto, não encontraram resultados discrepantes entre as técnicas.

Nesta pesquisa optamos por um valor de 50 dBNA, intensidade menor que o limiar do reflexo do músculo estapédio de todos os participantes, dado continuamente à captação das EOAPD, como no nosso estudo anterior (FÁVERO et al., 2003). Também tomamos o cuidado de não mobilizar a sonda da EOA entre as etapas de captação sem e com o ruído contralateral e de se respeitar o intervalo, apesar de mínimo, de 1 segundo entre o início do ruído contralateral e a mensuração das EOAPD, já que o tempo necessário para o estímulo percorrer o trajeto nervoso entre as duas cócleas encontra-se entre 43 e 60 milissegundos (JAMES et al., 2002; MAISON et al., 2001b).

Em relação à intensidade dos dois tons puros usados para gerar as EOAPD, optamos por mantê-los em $L1=L2=70$ dBNPS, como a normatização do aparelho Celesta 503 (versão 3.xx), apesar da tendência atual de se usarem intensidades diferentes com $L2 < L1$ (NISHINO et al., 2001). Esta opção foi baseada nos achados de FIORINI (2000) que não encontrou diferença entre as técnicas, em pessoas com audiometria normal.

Pelos estudos de MORLET et al. (1993); MORLET et al. (1999) e DURANTE; CARVALHO (2002), concluímos que a maturação das vias auditivas eferentes ocorre próxima do final de uma gestação a termo e por isso não nos preocupamos em limitar a idade inferior de inclusão no estudo. No entanto, em função dos relatos de PARTHASARATHY (2001) e KIM et al. (2002), sugerindo que o efeito supressor se reduz muito após os 60 anos, optamos somente por incluir indivíduos até esta idade.

Diante das fortes associações obtidas aqui e dos relatos de JAMES et al. (2002) e de GRAHAN; HAZELL (1994) sobre a grande reprodutibilidade do teste de função das vias auditivas eferentes, julgamos que estes resultados não poderiam ser explicados unicamente por uma variação normal das amplitudes das EOA, não havendo necessidade de repetição do teste em sessões subseqüentes.

Neste trabalho demonstramos uma clara relação entre uma menor efetividade do trato olivococlear medial e a presença de zumbido e, apesar de achamos que o protocolo ideal de pesquisa ainda não foi desenvolvido, em função das muitas variáveis a serem controladas, a lateralidade funcional do sistema eferente deve sempre ser incluída quando se pesquisar a ação do trato olivococlear medial. Esta rigidez na seleção da amostra e na realização do teste é essencial para a reprodutibilidade dos dados, para introdução do teste na prática clínica e, por conseguinte, para o desenvolvimento de novas e específicas opções terapêuticas para indivíduos com zumbido.

6 CONCLUSÕES

- 1- As pessoas com zumbido apresentaram uma alteração da função do trato olivococlear medial, vista pela menor supressão das EOAPD neste grupo quando comparada com o grupo sem queixas auditivas.
- 2- A lateralidade do sistema auditivo é uma característica muito marcante, vista pela diferença de supressão das EOAPD obtida na orelha direita e esquerda dos indivíduos sem zumbido e deve ser incluída nos protocolos de pesquisa das funções das vias auditivas eferentes.
- 3- A classificação dos resultados em supressão ou não supressão proporciona menos erro de associação que a classificação quantitativa, devido a grande variação de resultados tanto nas pessoas com zumbido como nas sem queixa auditiva.

- 4- A supressão das EOAPD é melhor avaliada nas frequências intermediárias, entre 2000 Hz e 4000 Hz, em função das limitações técnicas que podem influenciar os resultados nas frequências acima e abaixo desta faixa.

7 REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

ATTIAS, J.; BRESLOFF, I.; FURLAN, V. The influence of efferent auditory system on otoacoustic emissions in noise induced tinnitus: Clinical relevance. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v.116, p.534-9, 1996.

BRODAL, A. **Anatomia neurológica com correlações clínicas**. 3.ed. São Paulo, Roca, 2000. Cap.9, 485-514: O sistema auditivo.

BROWN, M.C. Morphology of labeled efferent fibers in the guinea pig cochlea. **J. Comp. Neurol.**, v.260, p.605-18, 1987.

BROWN, M.C.; LIBERMAN, M.C.; BENSON, T.E.; RYUGO, D.K. Brainstem branches from olivocochlear axons in cats and rodents. **J. Comp. Neurol.**, v.278, p.591-603, 1988.

BURGUETTI, F.A.R.; PELOGGIA, A.G.; CARVALHO, R.M.M. Amplitude de emissões otoacústicas produto de distorção em indivíduos com queixa de zumbido. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.68, p.883-90, 2002.

CASTELLO, E. Distortion products in normal hearing patients with tinnitus. **Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.**, v.76, p.93-100, 1997.

CHEN, T.J.; CHEN, S.S.; HSIEH, Y.L. Evaluating the protective role of the olivocochlear bundle against acoustic overexposure in rats by using Fos immunohistochemistry. **J. Neurol. Sci.**, v.177, p.104-13, 2000.

CHÉRY-CROZE, S.; COLLET, L.; MORGON, A. Medial olivo-cochlear system and tinnitus. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v.113, p.285-90, 1993.

CHÉRY-CROZE, S.; MOULIN, A.; COLLET, L.; MORGON, A. Is the test of medial efferent system function a relevant investigation in tinnitus? **Br. J. Audiol.**, v.28, p.13-25, 1994.

COLLET, L.; VEUILLET, E.; DUCLAUX, R.; MORGON, A. Influence of a contralateral auditory stimulation on evoked otoacoustic emissions. In: GRANDORI, F.; CIANFRONE, G.; KEMP, D.T. eds. **Cochlear mechanisms and Otoacoustic Emissions**. Adv. Audiol. Basel, Karger, 1990. Cap7. p.164-70.

- DE CEULAER, G.; YPERMAN, M.; DAEMERS, K.; VAN DRIESSCHE, K.; SOMERS, T.; OFFECIERS, F.E.; GOVAERTS, P.J. Contralateral suppression of transient otoacoustic emission: Normative data for a clinical test set-up. **Otol. Neurotol.**, v.22, p.350-5, 2001.
- DEWSON, J.L. Efferent olivocochlear bundle: some relationship to stimulus discrimination in noise. **J.Neurophysiol.**, v.31, p.122-30, 1968.
- DURANTE, A.S.; CARVALHO, R.M. Contralateral suppression of otoacoustic emissions in neonates. **Int. J. Audiol.**, v.41, p.211-5, 2002.
- EYBALIN, M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. **Physiol. Rev.**, v.73, p.309-73, 1993.
- FÁVERO-BREUEL, M.L.; SANCHEZ, T.G.; BENTO, R.F. Vias auditivas eferentes e seu papel no sistema auditivo. **Arq. Fund. Otorrinolaringol.**, v.5, p.62-7, 2001.
- FÁVERO, M.L.; SANCHEZ, T.G.; NASCIMENTO A.F.; BENTO, R.F. A função do trato olivococlear medial em indivíduos com zumbido. **Arq. Otorrinolaringol.**, v.7, p.263-7, 2003.

FIORINI A.C. **O estudo do registro de emissões otoacústicas como instrumento de vigilância epidemiológica de alterações auditivas em trabalhadores expostos a ruído.** São Paulo, 2000. Tese (Doutorado)- Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

FUJINO, K.; KOYANO, K.; OHMORI, H. Lateral and Medial Olivocochlear neurons have distinct electrophysiological properties in the rat brain slice. **J. Neurophysiol.**, v.77, p.2788-804, 1997.

FUNCHS, P. The Synaptic physiology of cochlear hair cells. **Audiol. Neurootol.**, v.7, p.40-4, 2002.

GALAMBOS, R. Neural mechanisms in audition. **Laryngoscope**, v.68, p.388-401, 1958.

GIL-LOYZAGA, P.E. Neurotransmitters of olivocochlear lateral efferent system: with an emphasis on dopamine. **Acta Otolaryngol (Stockh)**, v.115, p.222-6, 1995.

GIRAUD, A.L.; GARNIER, S.; MICHEYL, C.; LINA, G.; CHAYS, A.; CHÉRY-CROZE, S. Auditory efferents involved in speech-in-noise intelligibility. **NeuroReport**, v.8, p.1779-83, 1997.

- GRAHAM, R.L.; HAZELL, J.W.P. Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emission: intra-individual variability in tinnitus and normal subjects. **Br. J. Audiol.**, v.28, p.235-45, 1994.
- HARRISON, W.A.; BURNS, E.M. Effect of contralateral acoustic stimulation on spontaneous otoacoustic emissions. **J. Acoust. Soc. Am.**, v.94, p.2649-58, 1993.
- HAZELL, J.W.P. Support for a neurophysiological model of tinnitus. In: V INTERNATIONAL TINNITUS SEMINAR, American Tinnitus Association, **Proceedings**. Portland, 1995. p.51-7.
- HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. Epidemiology in medicine. 6.ed. Boston/Toronto, Little Brown and Company, 1987. p.132-45.
- HOOD, L.J.; BERLIN, C.I.; HURLEY, A.; CECOLA, P.; BELL, B. Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in humans: intensity effects. **Hear. Res.**, v.101, p.113-8, 1996.
- HOOD, L.J.; BERLIN, C.I. Auditory neuropathy (Auditory Dis-synchrony) disables efferent suppression of otoacoustic emissions. In: SININGER, I.; STARR, A. eds. **Auditory Neuropathy. A New Perspective on Hearing Disorders**. Singular. San Diego. 2001. Cap.10. p.183-202.

- IGARASHI, M.; ALFORD, B.R.; NAKAY, Y.; GORDON, W.P. Behavioral auditory function after transection of crossed olivocochlear bundle in the cat. I. Pure-tone threshold and perceptual signal-to-noise ratio. **Acta Otolaryngol.(Stockh)**, v.73, p.455-66, 1972.
- JAMES, A.L.; MOUNT, R.J.; HARRISON, R.V. Contralateral suppression of DPOAE measured in real time. **Clin. Otolaryngol.**, v.27, p.106-12, 2002.
- JASTREBOFF, P.J. Phantom auditory perception (Tinnitus). Mechanisms of generation and perception. **Neurosci. Res.**, v.8, p.221-54, 1990.
- KAWASE, T.; DELGUTTE, B.; LIBERMAN, M. C. Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. Enhancement of auditory-nerve response to masked tones. **J. Neurophysiol.**, v.70, p.2533-49, 1993.
- KEMP, D.T. Development in cochlear mechanics and techniques for noninvasive evaluation. In: **Advances in Audiology**. Karger, Basel. 1988. p.27-45.
- KHALFA, S.; COLLET, L. Functional asymmetry of medial olivocochlear system in humans. Towards a peripheral auditory lateralization. **NeuroReport**, v.7, p.993-6, 1996.

- KHALFA, S.; MORLET, T.; MICHEYL, C.; MORGON, A. Evidence of peripheral hearing asymmetry in humans: clinical implications. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v.117, p.192-6, 1997.
- KIM, S.H.; FRISINA, D.R.; FRISINA, R.D. Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emission in human listeners with normal hearing. **Audiol. Neurootol.**, v.7, p.348-57, 2002.
- KIRKWOOD, B.R. Essential of medical statistics. Oxford, Blackwell Science Publications, 1988.
- LAVERNHE-LEMAIRE, M.C.; ROBIER, A. Le message afferent auditif est-il module par le cortex? **Arch. Int. Physiol. Biochim.**, v.105, p.645-54, 1997.
- LIBERMAN, M.C. Efferent synapses in the inner hair cell area of the cat cochlea: An electron- microscopic study of serial section. **Hear. Res.**, v.3, p.189-204, 1980.
- LIBERMAN, M.C.; BROWN, M.C. Physiology and anatomy of single olivocochlear neurons in the cat. **Hear. Res.**, v.24, p.17-36, 1986.
- LIM, D.J. Cochlear micromechanics in understanding otoacoustic emission. **Scand. Audiol. Suppl.**, v.25, p.17-25, 1986.

- LIND, O. Transient-evoked otoacoustic emission and contralateral suppression in patients with unilateral tinnitus. **Scand. Audiol.**, v.25, p.167-72, 1996.
- LUDWIG, J.; OLIVER, D.; FRANK, G.; KLÖCKER, N.; GUMMER, A.W.; FAKLER, B. Reciprocal electromechanical properties of rat prestin: The motor molecule from rat outer hair cells. **PNAS.**, v.98, p.4178-83, 2001.
- MAISON, S.; MICHEYL, C.; COLLET, L. Influence of focused auditory attention on cochlear activity in humans. **Psychophysiology**, v.38, p.35-40, 2001a.
- MAISON, S.; DURRANT, J.; GALLINEAU, C.; MICHEYL, C.; COLLET, L. Delay and temporal integration in medial olivocochlear bundle activation in humans. **Ear Hear.**, v.22, p.65-74, 2001b.
- MERIC, C.; COLLET, L. Differential effects of visual attention on spontaneous and evoked otoacoustic emission. **Int. J. Psychophysiol.**, v.17, p.281-9, 1994.
- MORAND-VILLENNEUVE, N.; GARNIER, S.; GRIMAULT, N.; VEULLET, E.; COLLET, L.; MICHEYL, E. Medial olivocochlear bundle activation and perceived auditory intensity in human. **Physiol. Behav.**, v.77, p.311-20, 2002.

MORLET, T.; COLLET, L.; SELLE, B.; MORGON, A. Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans. **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v.113, p.271-7, 1993.

MORLET, T.; GOFORTH, L.; HOOD, L.J.; FEBER, C.; DUCLAUX, R.; BERLIN, C.I. Development of human cochlear active mechanism asymmetry: involvement of the medial olivocochlear system? **Hear. Res.**, v.134, p.153-62, 1999.

MOTT, J.B.; NORTON, S.J.; NEILY, S.T.; WARR, W.B. Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. **Hear. Res.**, v.38, p.229-42, 1989.

MOULIN, A.; COLLET, L.; MORGON, A. Influence of spontaneous otoacoustic emissions (SOAE) on acoustic distortion product input/output function: Does the medial efferent system act differently in the vicinity of an SOAE? **Acta Otolaryngol. (Stockh)**, v.112, p.210-4, 1992.

MOULIN, A.; COLLET, L.; DUCLAUX, R. Contralateral auditory stimulation alters acoustic distortion products in humans. **Hear. Res.**, v.65, p.193-210, 1993.

NISHINO, L.K.; RAVAGNANI, M.P.; AZAMBUJA, M.J.; LOPES FILHO, O.;

CARLOS, R. Análise das amplitudes das EOAPD nas frequências de 1, 2, e 4 kHz, em orelhas normais, a partir da variação das intensidades dos estímulos primários. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v.67, p.307-16, 2001.

ONISH, E.T. **Emissão otoacústica por produto de distorção na avaliação do zumbido**. São Paulo, 1999. Dissertação (mestrado)- Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

PAPEZ, J.W. Superior olivary nucleus; its fiber connections. **Arch. Neurol. Psychiat.**, v.24, p.1-20, 1930.

PARTHASARATHY, T.K. Aging and contralateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emissions. **J. Am. Acad. Audiol.**, v.12, p.80-5, 2001.

PERRY, B.P.; MOSWAIN, S.D.; CONLON, B.J.; SMITH, D.W. A comparison of efferent suppression of compound action potentials by simultaneous and non-simultaneous contralateral noise paradigms. **Audiology**, v.38, p.1-6, 1999.

PIALARISSI, P.R., RAPOPORT, P.B.; GATTAZ, G. Estudo da supressão das emissões otoacústicas com a utilização de estímulos sonoros contralaterais em indivíduos de audição normal e em pacientes com doença retrococlear. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.66, p.604-11, 2000.

PUEL, J.L.; REBILLARD, G. Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product 2F1-F2: evidence that the medial efferent system is involved. **J. Acoust. Soc. Am.**, v.87, p.1630-5, 1990.

RABINOVICH, K. **Estudo do efeito da supressão nas emissões otoacústicas evocadas transientes em indivíduos com audição normal e em portadores de esclerose múltipla.** São Paulo, 1999. Dissertação de Mestrado. Escola Paulista de Medicina- Universidade Federal de São Paulo.

RASMUSSEN, G.L. The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. **J. Comp. Neurol.**, v.84, p.141-219, 1946.

REUSS, S.; RIEMANN, R. Distribution and projections of nitric oxide synthase neurons in the rodent superior olivary complex. **Microsc. Res. Tech.**, v.51, p.318-29, 2000.

- ROBERTSON, D.; MULDER, W.H. Distribution and possible functional roles of some neuroactive peptides in the mammalian superior olivary complex. **Microsc. Res. Tech.**, v.51, p.307-17, 2000.
- ROBERTSON, D.; WINTER, I.M.; MULDER, W.H.A.M. Influence of descending neural pathways on responses in the mammalian cochlear nucleus. In: VII International Tinnitus Seminar, American Tinnitus Association. **Proceedings**. Perth, 2002. p.31-3.
- RUSSO, I.C.P. Acústica e Psicoacústica aplicadas à fonoaudiologia. São Paulo, Lovise, 1993. p.135-6.
- SAHLEY, T.L.; NODAR, R.H.; MUSIEK, F.E. **Efferent auditory system, structure and function**. San Diego, Singular Publishing, 1997. p.1-23.
- SANCHEZ, T.G.; LORENZI, M.C.; BRANDÃO, A.L.; BENTO, R.F. O zumbido como instrumento de estudo das conexões centrais e da plasticidade do sistema auditivo. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.6, p.839-49, 2002.
- SANCHEZ, T.G.; BRANDÃO, A.L.; LIMA, A.S.; LORENZI, M.C.; BENTO, R.F. Reprodutibilidade do teste de modulação somática do zumbido e resultados após treinamento com contrações musculares repetidas. **Arq. Otorrinolaringol.**, v.7, p.189-95, 2003.

SCHAEFFER, D.F.; REUSS, M.H.; RIEMANN, R.; REUSS, S. A nitrergic projection from the superior olivary complex to the inferior colliculus of the rat. **Hear. Res.**, v.183, p.67-72, 2003.

SCHARF, B.; MAGNAN, J.; CHAYS, A. On the role of the olivocochlear bundle in hearing: 16 case studies. **Hear. Res.**, v.103, p.101-22, 1997.

SPINELLI, M.; FÁVERO-BREUEL, M.L. Vias auditivas eferentes. **Distúrbios da Comunicação**, v.11, p.125-30, 1999.

SPOENDLIN, H. Receptoneural and innervations aspects of the inner ear anatomy with respect to cochlear mechanics. **Scand. Audiol. Suppl.**, v.25, p.27-34, 1986.

SUNEJA, S.K.; BENSON, C.G.; GROSS, J.; POTASHNER, S.J. Evidence for glutamatergic projections from the cochlear nucleus to the superior olive and the ventral nucleus of the lateral lemniscus. **J. Neurochem.**, v.64, p.161-71, 1995.

TRATTIOTIS, C.; ELLIOTT, D.N. Behavioral investigation of some possible effects of sectioning the crossed olivocochlear bundle. **J. Acoust. Soc. Am.**, v.47, p.592-6, 1970.

VEUILLET, E.; COLLET, L.; DUCLAUX, R. Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. **J. Neurophysiol.**, v.65, p.724-35, 1991a.

VEUILLET, E.; COLLET, L.; DISANT, F.; MORGON, A. Tinnitus and medial cochlear efferent system. In: IV International Tinnitus Seminar, American Tinnitus Association, **Proceedings**. Amsterdam, 1991b. p.205-9.

WARR, W.B. Efferent components of the auditory system. **Annals Otol. Rhinol, Laryngol.(Suppl)**, v.89, p.114-20, 1980.

WARR, W.B. Organization of olivocochlear efferent systems in mammals. In: WEBSTER, D.B.; POPPER, A.N.; FAY, R.R. eds. **The mammalian auditory pathway: Neuroanatomy**. New York, Springer-Verlag. 1992. p.410-48.

WARR, W.B.; BOCHE, J.B.; NEELY, S.T. Efferent innervation of the inner hair cell region: origins and terminations of two lateral olivocochlear systems. **Hear. Res.**, v.108, p.89-111, 1997.

ZHENG, J. Dysfunction of medial olivocochlear system and its audiological test. (abstract). **Ghung Hua Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chih**, v.31, p.78-81, 1996.

8 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANATOMIA. **Terminologia anatômica internacional**. São Paulo, Manole, 2001.

STACH, B.A. **Comprehensive dictionary of audiology**. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1997.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996.

Apêndice:

	<p>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO CAIXA POSTAL, 8091 - SÃO PAULO - BRASIL</p>
<p>DIRETORIA CLÍNICA <u>Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa</u></p>	
<p>APROVAÇÃO</p>	
<p>O Presidente da 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 24.09.03, APROVOU, <i>ad-referendum</i> alterações realizadas no Protocolo de Pesquisa nº 544/00 - intitulado "O papel das vias auditivas eferentes em indivíduos com zumbido: Estudo das emissões otoacústicas com estimulação contralateral", bem como mudança de título para "O papel das vias auditivas eferentes em indivíduos com zumbido. Estudo das emissões otoacústicas por produto de distorção através do uso de estimulação acústica contralateral".</p>	
<p>DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA, Pesquisadora Responsável: PROF. DR. RICARDO FERREIRA BENTO Pesquisadora Executante: DRA. MARIANA LOPES FÁVERO BREUEL</p>	
<p>CAPPesq, 24 de Setembro de 2003.</p>	
<p> PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa</p>	