

TATIANE VACARO CAMPOS

**Avaliação do efeito da lidocaína tópica intra-auricular
sobre o zumbido: um ensaio clínico randomizado,
duplo cego, controlado por placebo**

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

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ferreira
Bento.

Versão Corrigida

**(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)**

SÃO PAULO

2023

TATIANE VACARO CAMPOS

**Avaliação do efeito da lidocaína tópica intra-auricular
sobre o zumbido: um ensaio clínico randomizado,
duplo cego, controlado por placebo**

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

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ferreira
Bento.

Versão Corrigida

**(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)**

SÃO PAULO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Tatiane Vacaro

Avaliação do efeito da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido : um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo / Tatiane Vacaro Campos. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Ricardo Ferreira Bento.

Descritores: 1.Zumbido 2.Lidocaína 3.Meato acústico externo 4.Anestésicos locais 5.Administração tópica 6.Ensaio clínico

USP/FM/DBD-233/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: CAMPOS, Tatiane Vacaro

Título: Avaliação do efeito da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido: um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3^a ed. São Paulo: SIBi/USP; 2016. (Cadernos de estudos; 9).

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

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada à minha família, em especial ao meu pai e ao meu filho.

Ao meu pai, que nunca poupou esforços para que eu voasse o meu sonho de ser médica. Desde a primeira Enciclopédia Barsa até os muitos livros da faculdade, meu amado pai sempre imaginou que seu maior legado seriam meus estudos. Devo muito a você, meu pai, e seu maior legado é seu amor, seu caráter e sua riqueza de sabedoria.

Ao meu filho, na esperança de que não fique a sensação de ausência, mas sim a inspiração e o exemplo de dedicação, responsabilidade e amor a tudo aquilo que escolhemos em nossa vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, professor titular do Departamento de Otorrinolaringologia do HCFMUSP e meu orientador, pela idealização desta tese, pela confiança e por todos os ensinamentos. Prof., o Sr. é e será, por muitas gerações, exemplo de liderança e dedicação à otorrinolaringologia.

Ao Prof. Dr. Robinson Koji Tsuji por todas as orientações neste projeto, mas, acima de tudo, por me receber neste serviço, por tantas portas abertas e por tanto ensinamento. Todo “muito obrigada” ainda é pouco.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, com os quais aprendi não só sobre o sintoma zumbido, mas sobre vida, sofrimento e resiliência. Eu e a ciência agradecemos por sua participação.

À Profa. Dra. Jeanne Oiticica e à colega e amiga Nathália Manhães Távora que colaboraram no início deste projeto.

À colega Maíra Said Jabour, sempre solícita e dedicada que, desde seu primeiro ano na residência médica, mostrou a grande profissional que seria. Muito obrigada e nunca deixe que as pedras do caminho atrapalhem o seu sucesso.

À toda equipe do Centro de Audiologia que atendeu a mim e aos pacientes com tanto carinho, em especial às fonoaudiólogas Dra. Isabela Jardim, por disponibilizar espaço e pessoal para a realização dos atendimentos, e Cristiane Leite de Marchi que, com maestria, realizou a avaliação audiológica neste estudo.

Às secretárias do Departamento de Otorrinolaringologia e pós-graduação, em especial, Márcia Alves, Maria Marilede Alves e Lucivânia Lima da Silva por todas as orientações e pelo auxílio na adequação deste projeto às normas administrativas.

À Maria Cristina Silva Guioti, que neste projeto foi responsável pela solicitação e cegamento das substâncias, mas que desde que chegou na minha vida, cuida de mim e do meu trabalho com toda excelência e carinho. Cris, você mora no meu coração.

Ao Adilson Marcos Montefusco, responsável não só pela formatação do texto, mas por cada artigo solicitado, por muitas dúvidas esclarecidas, sempre com muita rapidez e excelência. Parabéns!

À Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior – CAPES, do Ministério da Educação, pelo apoio financeiro.

À banca de qualificação e defesa de tese que, com suas considerações, colaboraram grandemente com o aperfeiçoamento deste projeto.

Ao Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros e à Profa. Dra. Tanit Ganz Sanchez, por serem os grandes motivadores do meu interesse pelo zumbido.

À Dra. Patricia Arena, colega e amiga que esteve ao meu lado em bons e maus momentos e que foi a grande motivadora para que eu fizesse este doutorado. Pati, você foi o grande divisor de águas da minha vida.

À Dra. Ana Cristina Hiromi Hoshino, amiga que o HC me deu, que sempre tem uma solução para qualquer problema, mas acima de tudo, tem um sorriso que ilumina o dia e uma leveza que acalma qualquer tempestade.

Às minhas amigas que, pacientemente, esperam pelo dia: “depois que eu defender a tese”. Vocês têm sido meu alicerce.

À Maria Josenilda de Souza Silva, a Josi, meu braço direito e esquerdo. Sem você eu não daria conta. Gratidão imensa.

Ao meu pai, Ari Vacaro, exemplo de caráter, de dedicação e de amor.

À minha mãe Teresinha Bottini Vacaro, sinônimo de fortaleza e alegria. Se existe alguma verdade na frase de que “atrás de um grande homem sempre há uma grande

mulher”, eu diria que minha mãe esteve atrás, empurrando; na frente, puxando; ao lado acompanhando; não só meu pai como toda a família. Mãezinha, você é nosso pilar!

Ao meu irmão João Paulo Vacaro, que ficou longe quando fui estudar, mas que o tempo traz cada vez mais perto de mim, o que me deixa muito feliz. A pessoa que todo mundo chama para os trabalhos difíceis, o Dindo mais legal do mudo, mas principalmente, a pessoa que cuida dos nossos pais e que permite que eu durma tranquila porque sei que não poderiam estar em melhores mãos.

À minha cunhada, Ivanize Devize Vacaro, que se tornou minha irmã. Aquela mulher de fibra, que abraça o mundo e acolhe a todos. Sou muito feliz por ter você em nossa família.

Ao meu marido, Ruite Netto Campos Junior, meu namorado e companheiro. São muitos aprendizados nestes quase 20 anos juntos. Admiro sua determinação que, por muitas vezes, foi incentivo na minha jornada profissional. Que os momentos de ausência nestes anos possam se tornar motivo de muito orgulho.

Ao meu filho Rafael Vacaro Campos, por todo o brilho no olho, por toda a alegria infantil e por todos os “por quês” que me fazem lembrar de como a curiosidade é fundamental na pesquisa e em todo o aprendizado.

Por fim, gostaria de agradecer ao desconhecido vendedor ambulante que durante meu ano de curso pré-vestibular, todos os dias, fizesse frio ou calor, mesmo com uma deficiência física, alegrava minhas manhãs com seu sorridente “Bom dia loira”. Nunca conversei com você, mas gostaria que soubesse que, por muitas vezes, o seu bom dia foi a força que eu precisava para continuar.

“Há vitórias que exaltam, outras que corrompem;
derrotas que matam, outras que despertam.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Campos TV. Avaliação do efeito da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido: um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: O zumbido é um sintoma prevalente, que pode impactar drasticamente a qualidade de vida do indivíduo e para o qual ainda não há um tratamento comprovadamente eficaz. A lidocaína tem sido muito investigada apresentando altas taxas de supressão do zumbido, porém seu uso sistêmico não se mostrou viável devido à resposta fugaz e ao risco de efeitos colaterais potencialmente graves. A observação clínica de que alguns pacientes referiam melhora significativa de zumbidos crônicos após a aplicação tópica de gotas otológicas contendo lidocaína indicadas primariamente para o tratamento de otite externa, motivou nossa retomada às pesquisas com essa droga.

Objetivo: Avaliar a ação da lidocaína 10% tópica intra-auricular sobre a percepção da intensidade do zumbido em comparação ao placebo.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, *crossover*, duplo cego, controlado por placebo, realizado em indivíduos adultos, com zumbido contínuo há pelo menos 6 meses. A ação da lidocaína foi determinada através da variação da intensidade do zumbido medida pela escala visual analógica (EVA), pelo *tinnitus loudness* (intensidade do zumbido identificada na acufenometria) e pelo nível mínimo de mascaramento (NMM). O estudo foi controlado por placebo e as medidas foram realizadas imediatamente antes e 5 minutos após a aplicação de lidocaína ou placebo. O estudo foi randomizado para determinar a ordem de aplicação das substâncias e os pacientes foram seus próprios controles, tendo sido submetidos ao *crossover* após 15 dias da primeira análise. A variação da intensidade

na EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM antes e após a aplicação das substâncias foi comparada entre a lidocaína e o placebo. A variação da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM após lidocaína ou placebo foi comparada com as variáveis “sexo”, “bruxismo/disfunção temporomandibular (DTM)”, “alterações cervicais”, “zumbido somatossensorial”, “modulação” e “perda auditiva”. Os dados foram analisados através do uso de Equações de Estimação Generalizadas (EEG), seguidas de Comparações Múltiplas de Bonferroni.

Resultados: Foram avaliados 32 pacientes, sendo 18 do sexo masculino, com idade média de 54 ($\pm 13,7$) anos. Perda auditiva foi encontrada em 18,8% da amostra. O zumbido era bilateral em 59,4% dos pacientes, sendo simétrico em 42,10%. A média de tempo de percepção de zumbido na orelha de estudo foi de 70,9 ($\pm 69,2$) meses e o tipo de zumbido mais frequentemente encontrado foi o apito. Foram avaliadas 12 orelhas direitas e 20 orelhas esquerdas. A média da EVA variou de 6,3 ($\pm 1,8$) para 5,5 ($\pm 2,1$) na aplicação de lidocaína e de 6,3 (± 2) para 5,2 ($\pm 2,6$) na aplicação do placebo ($p = 0,361$). A média do *tinnitus loudness* variou de 7,2 ($\pm 7,8$) para 5,6 ($\pm 7,7$) na aplicação de lidocaína e de 6,4 ($\pm 8,4$) para 4,6 ($\pm 8,3$) na aplicação do placebo ($p = 0,850$), enquanto a média do NMM variou de 4 (± 3) para 3,7 ($\pm 2,9$) na aplicação de lidocaína e de 4,8 ($\pm 2,4$) para 3,8 ($\pm 2,2$) na aplicação do placebo ($p = 0,213$). A variação na EVA foi em média estatisticamente menor nos pacientes com “qualquer perda auditiva” independentemente da substância utilizada ($p_{\text{Fator}} = 0,005$), a variação no *tinnitus loudness* foi, em média, estatisticamente maior nos pacientes com “modulação” do zumbido independentemente da substância ($p_{\text{Fator}} = 0,049$), bem como foi menor nos pacientes com “qualquer perda auditiva” independentemente da substância ($p_{\text{Fator}} = 0,045$). A variação do NMM foi, em média, estatisticamente menor nos pacientes com “bruxismo/DTM” independentemente da substância ($p = 0,026$).

Conclusão: Não houve diferença estatisticamente significativa na variação da intensidade do zumbido, quando comparados lidocaína 10% manipulada e placebo, aplicados de forma tópica intra-auricular.

Descritores: Zumbido. Lidocaína. Meato acústico externo. Anestésicos locais. Administração tópica. Ensaio clínico.

ABSTRACT

Campos TV. Evaluation of the effect of topical intraauricular lidocaine on tinnitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction: Tinnitus is a prevalent symptom, which can drastically impact the quality of life of the individual and for which there is still no proven effective treatment. Lidocaine has been widely investigated with high rates of tinnitus suppression, but its systemic use has not been shown to be viable due to the fleeting response and the risk of potentially serious side effects. The clinical observation of the improvement of chronic tinnitus in some individuals after the use of otological drops indicated for the treatment of otitis externa aroused our interest in the action of topical intraauricular lidocaine in reducing the intensity of tinnitus, motivating the realization of this study.

Objective: To evaluate the action of 10% topical intraauricular lidocaine on the perception of tinnitus intensity compared to placebo.

Methods: Randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted in adult subjects with continuous tinnitus for at least 6 months. The action of lidocaine was determined by changing the tinnitus intensity, which was measured by the visual analogue scale (VAS), the tinnitus loudness (tinnitus intensity identified in the acuphenometry) and the minimum masking level (NMM). The study was placebo-controlled and measurements were taken immediately before and 5 minutes after lidocaine or placebo application. The study was randomized to determine the order of application of the substances and the patients were their own controls having undergone the crossover after 15 days of the first analysis. The variation in intensity in VAS, tinnitus

loudness and MML before and after application of the substances was compared between lidocaine and placebo. The variation of VAS, tinnitus loudness and MML after lidocaine or placebo was compared with the variables "sex", "bruxism/temporomandibular dysfunction (TMD)", "cervical alterations", "somatosensory tinnitus", "modulation" and "hearing loss". Data were analyzed using Generalized Estimation Equations, followed by Bonferroni Multiple Comparisons.

Results: We evaluated 32 patients, 18 male, with a mean age of 54 (± 13.7) years. Hearing loss was found in 18.8% of the sample. Tinnitus was bilateral in 59.4% of the patients, being symmetrical in 42.10%. The mean time of perception of tinnitus in the study ear was 70.9 (± 69.2) months and whistle was the most frequent type of tinnitus. A total of 12 right ears and 20 left ears were evaluated. The mean VAS ranged from 6.3 (± 1.8) to 5.5 (± 2.1) in the application of lidocaine and from 6.3 (± 2) to 5.2 (± 2.6) in the application of placebo ($p = 0.361$). The mean tinnitus loudness ranged from 7.2 (± 7.8) to 5.6 (± 7.7) in the application of lidocaine and from 6.4 (± 8.4) to 4.6 (± 8.3) in the application of placebo ($p = 0.850$), while the mean MML ranged from 4 (± 3) to 3.7 (± 2.9) in the application of lidocaine and from 4.8 (± 2.4) to 3.8 (± 2.2) in the application of placebo ($p = 0.213$). The variation in VAS was on average statistically lower in patients with "any hearing loss" regardless of the substance used (p Factor = 0.005), the variation in tinnitus loudness was, on average, statistically higher in patients with tinnitus "modulation" regardless of the substance (p Factor = 0.049), as well as was lower in patients with "any hearing loss" regardless of the substance (p Factor = 0.045). The variation of MML was, on average, statistically lower in patients with "bruxism/TMD" regardless of the substance ($p = 0.026$).

Conclusion: There was no statistically significant difference in the variation of tinnitus intensity, when comparing manipulated 10% lidocaine and placebo, applied topically intraauricularly.

Keywords: Tinnitus. Lidocaine. Ear canal. Anesthetics, local. Administration, topical. Clinical trial.

SUMÁRIO

Lista de figuras e gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

1 INTRODUÇÃO	24
2 OBJETIVOS	27
3 HIPÓTESE DA PESQUISA	29
4 REVISÃO DE LITERATURA	31
4.1 Fisiopatologia do zumbido	31
4.2 Informações gerais sobre a lidocaína	32
4.2.1 Aspectos farmacocinéticos	32
4.2.2 Mecanismo de ação	33
4.2.3 Absorção da lidocaína tópica	33
4.3 Ação da lidocaína sobre o zumbido	34
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
5.1 Casuística	43
5.2 Métodos	45
5.2.1 Critérios de Seleção	45
5.2.2 Termo de consentimento	46
5.2.3 Tipo de estudo	46
5.2.4 Randomização	46
5.2.5 Cálculo da amostra	47
5.2.6 Procedimentos	47
5.2.7 Análise dos dados	57
5.2.8 Análise estatística	57
6 RESULTADOS	60
7 DISCUSSÃO	72
8 CONCLUSÃO	81

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
APÊNDICES	93
APÊNDICE 1 Parecer consubstanciado do CEP, aprovando este projeto em sua forma inicial	93
APÊNDICE 2 Parecer consubstanciado do CEP aprovando a emenda solicitada após a avaliação da banca de qualificação	96
APÊNDICE 3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	100
APÊNDICE 4 Limiares audiológicos de 250Hz a 16KHz para cada paciente, em ambas as orelhas	104
APÊNDICE 5 Tinnitus Handicap Inventory (THI)	106
ANEXOS	109
ANEXO 1 Tabela com o resumo de todos os artigos utilizados na revisão de literatura em relação à ação da lidocaína sobre o zumbido	109
ANEXO 2 Protocolo de avaliação clínica	120
ANEXO 3 Protocolo utilizado para registro dos dados audiológicos como limiares audiométricos de 250Hz a 16KHz, pitch, loudness do zumbido e nível mínimo de mascaramento, para cada dia de avaliação, antes e depois da aplicação das substâncias	124
ANEXO 4 Perfil audiológico dos pacientes da amostra	125
ANEXO 5 Características da amostra em relação ao zumbido de base	126
ANEXO 6 Dados da acufenometria	128

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	Fluxograma do estudo	44
Figura 2	Equipamentos para realização dos exames audiológicos	51
Figura 3	Escala Visual Analógica	52
Figura 4	Frascos das medicações	53
Figura 5	Posicionamento do paciente para a aplicação das substâncias	54
Figura 6	Posicionamento do paciente para retirada da medicação	55
Figura 7	Cronograma de atendimento	56
Gráfico 1	Comorbidades clínicas	60
Gráfico 2	Classificação dos limiares auditivos	61
Gráfico 3	Média do SRT	62
Gráfico 4	Localização do zumbido	63
Gráfico 5	Tipos de zumbido	64
Gráfico 6	Variação da EVA	66
Gráfico 7	Variação do <i>tinnitus loudness</i>	67
Gráfico 8	Variação do NMM	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição da variação da média da EVA, do <i>tinnitus loudness</i> e do NMM segundo substâncias, e momentos de avaliação; resultado das comparações das variações entre as substâncias	65
Tabela 2	Descrição da variação da média da EVA segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas	68
Tabela 3	Descrição da variação da média do <i>tinnitus loudness</i> segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas	69
Tabela 4	Descrição da variação da média do NMM segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ATM	Articulação temporomandibular
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DM	Diabetes mellitus
ECoG	Eletrococleografia
EEG	Equações de Estimações Generalizadas
EOAE	Emissões otoacústicas espontâneas
EOAPD	Emissões otoacústicas produto de distorção
et al	e outros
EVA	Escala visual analógica
h	hora
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IV	Intravenoso
MAE	Meato acústico externo
MML	<i>Minimum masking level</i>
MT	Membrana timpânica
NMM	Nível mínimo de mascaramento

PA	Potencial de ação
PEATE	Potencial auditivo do tronco encefálico
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNC	Sistema nervoso central
SRT	<i>Speech recognition threshold</i>
SS	Sistema somatossensorial
THI	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i>
TMD	<i>Temporomandibular dysfunction</i>
VAC	Via auditiva central
VAP	Via auditiva periférica
VAS	<i>Visual analog scale</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

C^{14}	Carbono 14
Ca^{++}	Cálcio
dBNA	Decibéis nível de audição
dBNS	Decibéis nível de sensação
Hz	Hertz
K^+	Potássio
kHz	quilohertz
l/Kg	litro por quilograma
mg/Kg	miligrama por quilograma
Na^+	Sódio
NaCl	Cloreto de sódio
Qx-572	Fenilcarbamoilmetil Dimetilamonioclorido
pK_a	logaritmo negativo da constante de dissociação ácida

1. INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

O zumbido subjetivo é um sintoma relacionado à percepção consciente de uma sensação auditiva na ausência de estímulo sonoro externo (Onishi et al, 2018), portanto percebido exclusivamente pelo paciente (Jastreboff; Sasaki, 1994; Dodson; Sismanis, 2004).

Decorrente de uma atividade anormal da via auditiva central (VAC), geralmente secundária a uma lesão da via auditiva periférica (VAP) (Heller, 2003; Shore; Wu, 2019), o zumbido é uma condição comum na população e sua prevalência tem sido estimada entre 8.2% e 30.3% em países industrializados (Sanchez, 2004), com tendência a aumentar nos próximos anos, consequência da maior longevidade populacional e da maior exposição sonora (Sanchez et al., 2002). Em 2015, Oiticica e Bittar investigaram a prevalência do zumbido na cidade de São Paulo e encontram que 22% da população apresentava este sintoma, sendo mais comum nas mulheres (26%) do que nos homens (17%) (Oiticica; Bittar, 2015). Aproximadamente 20% dos pacientes com zumbido apresentam um significativo impacto na qualidade de vida (Davis; Refaie, 2000), sofrendo interferência no sono, na concentração, no equilíbrio emocional e na vida social. Para 1% a 3% desta população, o zumbido pode ser avaliado como incapacitante (Akdogan et al., 2009).

Existem inúmeros tratamentos dirigidos ao zumbido, porém não há um medicamento com ampla indicação e eficácia no seu controle (Langguth et al., 2012). As opções terapêuticas devem ser personalizadas e incluem: medicações, correção de distúrbios metabólicos e hormonais, próteses auditivas, terapia sonora, aconselhamento, fisioterapia, psicoterapia e neuromodulação (Zenner et al., 2017).

Muitas drogas já foram testadas para o tratamento do zumbido, porém na maioria dos casos houve pouco sucesso. Entre as substâncias estudadas está a lidocaína, cujas pesquisas demonstram taxas de supressão do zumbido com o uso intravenoso (IV) variando entre 40% e 80% (Sanchez et al., 1999). Apesar de apresentar uma alta taxa de sucesso em alguns pacientes, seu efeito costuma ser apenas transitório, havendo risco de toxicidade em doses altas. Os efeitos adversos associados ao seu uso IV podem incluir arritmia cardíaca; excitação ou depressão do sistema nervoso central (SNC), como sonolência, tontura ou confusão leve e, ocasionalmente, distúrbios auditivos (Murai et al., 1992).

Para evitar os riscos de efeitos colaterais do uso IV da lidocaína, alguns estudos têm pesquisado sua ação sobre o zumbido através de outras vias de administração como a intratimpânica (Podoshin; Fradis; David, 1992), a intradérmica (Savastano, 2004) e a transdérmica (O'Brien et al., 2019), apresentando resultados variáveis, nem sempre isentos de efeitos colaterais.

A motivação para este estudo foi a informação, trazida de modo espontâneo por alguns pacientes, sobre a percepção de melhora da intensidade de zumbidos crônicos após uso de gotas otológicas, primariamente indicadas para o tratamento de otite externa. Desta forma, após estudarmos a composição química destas medicações, decidimos investigar a ação da lidocaína tópica intra-auricular na diminuição da intensidade do zumbido.

A inexistência de um tratamento seguro, não invasivo, eficaz, econômico e que proporcione alívio a longo prazo é frustrante para o paciente e para o médico. Este estudo foi desenvolvido com a vantagem de evitar os efeitos adversos da aplicação sistêmica de lidocaína de ser facilmente executado e econômico.

2. OBJETIVOS

2 – OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar a ação da lidocaína 10% tópica intra-auricular na supressão do zumbido em comparação ao placebo, utilizando-se a variação da intensidade do zumbido, antes e após a aplicação das substâncias, medida através da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM.

3. HIPÓTESE DA PESQUISA

3 – HIPÓTESE DA PESQUISA

A hipótese alternativa desta pesquisa é de que a lidocaína 10%, aplicada de forma tópica no meato acústico externo (MAE), atue sobre a intensidade do zumbido de forma diferente que o placebo, enquanto a hipótese nula é de que não haja diferença entre a ação da lidocaína e do placebo sobre a intensidade do zumbido.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4 – REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Fisiopatologia do zumbido:

À luz do conhecimento atual, entende-se que o zumbido seja decorrente de uma atividade anormal da VAC, geralmente secundária a uma disfunção da VAP (Heller, 2003; Eggermont; Roberts, 2004; Roberts et al., 2010; Shore, 2011). Portanto, todos os processos que podem causar lesão auditiva são potenciais causas de zumbido: otites, infecções virais, medicações ototóxicas, exposição ao ruído, doenças metabólicas e vasculares, entre outros (Sanchez, 2006). Além da deaferentação periférica, objetivamente percebida como perda auditiva ou não, um mecanismo descendente de cancelamento do ruído deficiente também pode estar envolvido na geração do zumbido (De Ridder et al., 2015).

Estudos animais e de neuroimagem sugerem que modificações nas taxas de disparo espontâneo do nervo auditivo e de núcleos auditivos centrais, disparos neurais tipo *burst*, sincronia neural, desbalanço entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios e mudanças plásticas do córtex auditivo central podem estar implicados na gênese da hiperatividade central, erroneamente interpretada como som e percebida como zumbido (Eggermont; Roberts, 2004; Roberts et al., 2010).

Por muitos anos pensou-se que o zumbido seria resultado de uma atividade neural anormal exclusiva das vias auditivas. Contudo, os estudos sugerem que exista um mecanismo muito mais complexo e multimodal, como observado nos casos dos zumbidos que são modulados pelos sistemas somatossensorial (SS) (Levine, 1999; Levine et al., 2007; Sanchez; Rocha, 2011; Shore; Roberts; Langguth, 2016), límbico (Besteher et al.,

2019) e sistema nervoso autonômico (SNA) (Vanneste; De Ridder, 2013). Estudos de neuroimagem confirmam o envolvimento de mecanismos relacionados à memória e cognição na persistência da percepção, na ansiedade, no incômodo e no sofrimento associados ao zumbido (Simonetti; Oiticica, 2015).

4.2 Informações gerais sobre a lidocaína

4.2.1 Aspectos farmacocinéticos

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida com uma parte aromática lipofílica ligada a um grupo amina por uma cadeia intermediária. Devido a esta estrutura e a propriedades como seu baixo peso molecular (234,33) e seu pK_a fisiológico (7,86), transpassa com facilidade as membranas biológicas, como a membrana da janela redonda e a barreira hematoencefálica (Trellakis; Lautermann; Lehnerdt, 2007).

No plasma, 65% da lidocaína está ligada à albumina ou à α_1 -glicoproteína ácida, o que lhe confere uma duração média de ação em relação a outros agentes anestésicos. Seu volume de distribuição varia entre 0,7 à 1,5 L/Kg e é metabolizada por enzimas hepáticas (Beecham; Nessel; Goyal, 2022).

A dose tóxica geralmente ocorre com níveis próximos a 4,5mg/Kg, mas o uso de vasoconstritores como a epinefrina 1:200000, ou mesmo um fluxo sanguíneo diminuído, pode elevar o nível tóxico para 7 mg/Kg (Torp; Metheny; Simon, 2022).

4.2.2 Mecanismo de ação

Além de anestésico local, a lidocaína também é um antiarrítmico e estabilizador de membranas que atua sobre canais iônicos voltagem-dependentes de Na^+ , K^+ e Ca^{++} , além de ter efeito sobre os receptores de glutamato, ácido gama aminobutírico, glicina e receptores vaniloides (Trellakis; Lautermann; Lehnerdt, 2007). Ela age principalmente sobre os canais de sódio da superfície interna das membranas das células nervosas, onde a forma não ionizada difunde-se pelas bainhas neurais do axoplasma e, após ligar-se aos íons de hidrogênio, o cátion resultante liga-se reversivelmente aos canais de sódio, impedindo a despolarização neural (Beecham; Nessel; Goyal, 2022).

4.2.3 Absorção da lidocaína tópica

O grau de absorção da lidocaína tópica depende da dose total, da concentração administrada, do local da aplicação e do tempo de exposição do anestésico. Para os anestésicos locais, geralmente o grau de absorção ocorre mais rapidamente após a aplicação endotraqueal.

Não encontramos estudos que tivessem utilizado a lidocaína tópica, líquida, a 10% aplicada na pele, MAE ou sobre a membrana timpânica para termos referência sobre sua taxa de absorção por estas estruturas.

Voute, Morel e Pickering (2021), considerando a farmacocinética da lidocaína a 5% em adesivos contendo 700mg da substância, permanecendo por 12h em contato com a pele do dorso, concluíram que apenas $3\% \pm 2\%$ da dose indicada era absorvida, ficando o restante no adesivo (Voute; Morel; Pickering, 2021).

4.3 Ação da lidocaína sobre o zumbido:

Muitas drogas já foram testadas para o tratamento do zumbido, porém ainda não há uma medicação específica e que possa ser indicada em todos os casos (Savage; Waddell, 2014). Uma vez que o zumbido é um sintoma cuja expressão não depende apenas do que o está gerando, mas também de como é detectado, percebido e valorizado no SNC, é improvável que uma única droga possa ser efetiva na supressão de todos os tipos de zumbido (Daves, 2001).

O efeito dos anestésicos locais sobre o zumbido foi descoberto casualmente por Bárány em 1935, durante a infiltração de procaína nos cornetos de um paciente (Bárány, 1935). A partir desta observação, os anestésicos tópicos, principalmente a lidocaína, passaram a ser investigados em relação a sua ação sobre a intensidade do zumbido. As primeiras pesquisas realizadas com lidocaína para esta finalidade avaliaram seu uso IV.

Majumdar, Mason e Gibbin (1983) avaliaram a intensidade do zumbido em 20 pacientes após a injeção de solução salina (controle) e lidocaína na dose de 1,5mg/Kg, encontrando melhora significativa da intensidade do zumbido em 13 casos e apenas 3 controles.

Duckert e Rees (1983), considerando a falta de estudos bem controlados sobre o efeito da lidocaína sobre o zumbido, realizaram um estudo randomizado, duplo cego em 50 indivíduos, encontrando diminuição do zumbido em 40% dos casos, porém 30% apresentaram piora. Os autores também encontraram altas taxas de efeitos adversos, concluindo que o tratamento com lidocaína seria menos promissor do que os estudos prévios sugeriam.

Perucca e Jakcson (1985) avaliaram a relação dos níveis séricos da lidocaína com o grau de alívio do zumbido em 5 pacientes submetidos à infusão intermitente de lidocaína e placebo, encontrando relação estatisticamente significativa em 2 pacientes. Nos demais pacientes houve uma tendência de respostas mais eficazes associadas a níveis séricos mais elevados, porém sem diferença estatística. Respostas satisfatórias em geral ocorreram com níveis acima de 1µg/ml. Em um dos pacientes estudados que era idoso, os efeitos da lidocaína sobre o zumbido foram mais duradouros e associados a um declínio mais lento dos níveis plasmáticos, consistente com a hipótese de que a natureza transitória do alívio sintomático gerado pela lidocaína está relacionada ao rápido *clearance* da droga pelo corpo.

Den Hartigh et al. (1993), em um estudo duplo-cego controlado por placebo, também avaliaram a supressão do zumbido em relação às concentrações plasmáticas de lidocaína, encontrando maior alívio do zumbido quando estas estiveram entre 1,5µg/ml e 2,5µg/ml. Efeitos colaterais como sensação de atordoamento e parestesia na língua foram relatados com níveis acima de 2,0µg/ml.

Otsuka, Pulec e Suzuki (2003) encontraram melhora do zumbido em 70,9% das 117 orelhas tratadas com 60mg ou 100mg de lidocaína IV entre 1977 e 2001. Os autores buscaram investigar características da amostra relacionadas à resposta à lidocaína e encontraram que esta foi maior nos casos de zumbido com tonalidade grave ou média, em pacientes com perda auditiva igual ou superior a 40dB e em maiores de 60 anos. Não houve relação entre a intensidade e tempo de zumbido pré-teste com a resposta à lidocaína. A dose de 100mg foi mais eficaz na supressão total do zumbido.

Buscando uma forma de avaliar a ação da lidocaína sobre a intensidade do zumbido com dados objetivos, Kalcioğlu et al. (2005), avaliaram a modificação da intensidade do zumbido em 30 sujeitos submetidos à aplicação de 1,5mg/Kg de lidocaína

IV durante 30 minutos e compararam as emissões otoacústicas espontâneas (EOAE) e por produto de distorção (EOAPD) entre respondedores e não respondedores. Houve supressão total do zumbido em 4 indivíduos e remissão parcial em 3. Houve modificação da amplitude e da latência das EOAPD em ambos os grupos, mas sem diferença estatística entre eles, com retorno aos parâmetros basais em até 1 dia.

Kallio et al. (2008), objetivando avaliar a ação de outros anestésicos sobre o zumbido, compararam a ação da ropivacaína (anestésico local de ação prolongada) com a da lidocaína na supressão do zumbido, encontrando melhora da intensidade do zumbido medida pela EVA para as duas substâncias, porém com duração curta e efeitos colaterais, principalmente em relação à ropivacaína, que não sustentavam seu uso no tratamento do zumbido.

Muitos pesquisadores também tentaram identificar quais seriam os sítios de ação da lidocaína, focando na cóclea, nervo auditivo ou vias auditivas centrais.

Englesson et al. (1976) descreveram seus estudos em relação à ação da lidocaína na orelha interna e sobre o zumbido. Baseados no fato de algumas drogas terem afinidade pela melanina da orelha interna, como a cloroquina por exemplo, propuseram que a ação da lidocaína sobre o zumbido ocorreria neste sítio e, por isso, investigaram a afinidade da lidocaína marcada com C^{14} com a melatonina de ratos pigmentados. O estudo demonstrou um baixo acúmulo de lidocaína no modíolo coclear das cobaias e ausência de acúmulo na estria vascular após sua injeção intravenosa, sugerindo que pode haver ação da droga na orelha interna, mas que esta deve ser menor do que em outras estruturas, como nervo auditivo, e que pode variar dependendo da quantidade de melanina presente em cada indivíduo. Posteriormente, os autores avaliaram a ação da lidocaína IV seriada sobre o zumbido de 8 pacientes, encontrando melhora em todos os casos, sendo que houve supressão total em 6 indivíduos com duração que variou de poucos minutos a alguns dias.

Majumdar et al. (1983), além de avaliarem a ação da lidocaína sobre a intensidade do zumbido, também pretenderam identificar se a droga promovia algum efeito sobre a cóclea ou nervo auditivo, avaliando os achados na eletrococleografia (ECoG) após a injeção de lidocaína em comparação ao placebo. Os autores encontraram diminuição estatisticamente significativa na amplitude do potencial de ação (PA) do nervo auditivo no grupo “caso” e concluíram que o zumbido seria reduzido como resultado direto da condutividade alterada na transmissão neural dos sinais auditivos.

Lyttkens et al. (1984), objetivando esclarecer se a lidocaína reduziria o zumbido por um mecanismo de ação central ou periférico, compararam sua ação à do QX-572, um derivado de amônio quaternário da lidocaína que não penetra prontamente a barreira hematoencefálica e concluíram que os efeitos da lidocaína e do QX-572 no zumbido seriam mediados por um mecanismo periférico, possivelmente relacionado ao seu acúmulo na melanina da orelha interna.

Ueda et al. (1993) avaliaram as respostas auditivas evocadas em 21 pacientes após a administração de lidocaína IV e encontraram prolongamento da latência do PA na ECoG, bem como aumento da latência das ondas I, III e V e aumento da latência interpico I-III e III-V no potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE), sugerindo que tanto a orelha interna quanto o tronco cerebral seriam sítios de ação da lidocaína.

Baguley et al. (2005) encontraram redução estatisticamente significativa na intensidade do zumbido em resposta a injeção de lidocaína IV em 16 indivíduos que foram submetidos a ressecção trans labiríntica de schwannoma vestibular. O estudo foi controlado por placebo e sugeriu que o efeito supressor da lidocaína sobre o zumbido deveria ocorrer nas vias auditivas centrais, uma vez que tanto a cóclea quanto o nervo auditivo haviam sido seccionados durante a cirurgia.

Estudos de neuroimagem durante a supressão do zumbido pela lidocaína IV mostraram alterações em diversas áreas do SNC. Staffen et al. (1999), encontraram redução global do fluxo sanguíneo cerebral mais acentuado no córtex auditivo primário direito, enquanto Andersson et al. (2000), encontraram diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional no córtex parieto-temporal esquerdo (Brodmann áreas 39, 41, 42, 21 e 22) e para-límbico frontal direito (Brodmann áreas 47, 49 e 15). Como a maioria destes estudos foi realizada sem controle adequado em relação ao placebo, aos efeitos não específicos da lidocaína ou aos efeitos não relacionados à supressão do zumbido, como emoção, atenção e expectativa, Reyes et al. (2002), desenvolveram um estudo controlando todos esses fatores e concluíram que o zumbido estava associado com atividade neural relacionada à supressão do zumbido apenas no córtex auditivo de associação direito. Os autores observaram que o aumento do zumbido induzido pela lidocaína foi associado a discreto aumento do fluxo sanguíneo, enquanto a diminuição do zumbido foi relacionada com diminuição substancial do fluxo sanguíneo cerebral desta região, observado na tomografia por emissão de pósitrons.

Em geral, as pesquisas com lidocaína IV demonstram taxas significativas de supressão do zumbido. Apesar disso, seu uso como tratamento deste sintoma não é viável, uma vez que seu efeito costuma ser apenas transitório, havendo risco de toxicidade em doses mais altas (Mehra; Caiazzo; Maloney, 1998). Os efeitos adversos associados ao seu uso sistêmico podem incluir arritmia cardíaca, excitação ou depressão do SNC como sonolência, tontura ou confusão leve e, ocasionalmente, distúrbios auditivos. Altas concentrações podem levar à toxicidade do SNC causando sedação ou inquietação, tremores e convulsão (Murai et al., 1992). O uso da tocainamida, análogo oral da lidocaína, também não se mostrou viável, por apresentar sérios efeitos tóxicos como

exantemas e leucopenia, além de uma eficácia muito variável (Emmett; Shea, 1980; Hulshof; Vermeij, 1984).

Uma vez que a lidocaína possui um efeito estabilizador de membranas e seu uso IV não se mostrou viável como terapia para o zumbido, alguns autores passaram a utilizar o fármaco como teste terapêutico preditor de sucesso do tratamento com anticonvulsivantes (Shea; Harell, 1978). Sanchez et al. (1999), encontraram efeitos favoráveis no alívio do zumbido em 38 dos 50 pacientes que foram submetidos ao teste com lidocaína 2% (1mg/Kg). Destes, 34 pacientes foram tratados com doses progressivas de carbamazepina que variaram de 50mg a 600mg, ocorrendo melhora do zumbido em 50% dos casos, havendo associação estatisticamente significativa entre a ação das duas drogas. Com o surgimento de medicações anticonvulsivantes mais seguras e com menos efeitos colaterais, o teste prévio com lidocaína deixou de ser considerado como pré-requisito para a indicação desta classe de medicações.

Para evitar o risco de efeitos colaterais do uso IV da lidocaína, alguns estudos têm pesquisado outras vias de administração. Coles et al. (1992), utilizaram lidocaína intratimpânica em 5 pacientes que não haviam apresentado resposta após tratamento com dexametasona intratimpânica, encontrando melhora significativa apenas em 1 paciente e relatando vertigem intensa na maioria dos pacientes, concluindo que esta não seria uma terapia aceitável.

Podoshin, Fradis e David (1992) avaliaram a redução do zumbido em 52 pacientes após 5 aplicações semanais de lidocaína intratimpânica através de tubo de ventilação, encontrando alívio variável em apenas 9 pacientes. Todos os indivíduos apresentaram tontura intensa e vômito com duração de 4 a 6 horas após a primeira sessão. Apesar dos efeitos colaterais terem sido menos intensos nas sessões seguintes, muito

pacientes abandonaram o estudo e os autores concluíram que esta terapia não seria indicada como primeira escolha para o tratamento do zumbido.

Savastano (2004) estudou a ação da lidocaína intradérmica aplicada em 4 pontos do MAE, encontrando melhora estatisticamente significativa da intensidade do zumbido em 68 pacientes do grupo caso em comparação ao grupo controle. O efeito máximo foi observado em até 2 horas com piora gradual, mantendo melhora discreta na última avaliação que correspondeu ao décimo dia do estudo. A autora não encontrou complicações associadas a esta via de aplicação da droga, concluindo que esta nova via de aplicação traz resultados satisfatórios evitando os efeitos adversos da via intratimpânica.

Ciodoro et al. (2015) compararam a ação da gabapentina oral isolada com a da gabapentina oral associada à aplicação intradérmica de lidocaína no MAE. O estudo foi controlado por placebo e concluiu que a ação da gabapentina associada a lidocaína intradérmica foi superior ao placebo e à gabapentina isolada na redução do zumbido avaliado pelo *Tinnitus Handicap Index*.

O estudo de Elzayat et al. (2018) encontrou maior efetividade na melhora do zumbido idiopático com a utilização da dexametasona associada a lidocaína intratimpânica em relação à dexametasona isolada em 44 indivíduos com zumbido subjetivo idiopático, porém efeitos adversos como vertigem e vômito foram mais prevalentes e mais intensos neste grupo.

O'Brien et al. (2019) desenvolveu um estudo piloto para avaliar a viabilidade do uso de adesivos de lidocaína 5% sobre a percepção da intensidade do zumbido avaliado pelo *Tinnitus Functional Index* (TFI) em 30 pacientes. Apesar da média do TFI ter reduzido de 56.2 para 41 ($p < 0,05$) no primeiro mês, para 32 ($p < 0,01$) no segundo mês e para 35 ($p < 0,05$) no terceiro mês, apenas 1/3 dos pacientes completaram o estudo. Os

motivos descritos para a ocorrência de desistência foram relacionados aos efeitos colaterais da lidocaína trans dérmica, ao custo do tratamento e ao fato de não alcançar a melhora esperada.

Por fim, em outro estudo piloto com o objetivo de avaliar a viabilidade e a tolerância da injeção de lidocaína injetável intraoral na região do gânglio ótico e de estruturas trigeminais em pacientes com sinais de zumbido somatossensorial, Vielsmeier et al. (2021), encontraram redução significativa do escore do zumbido medido por escalas numéricas, em relação a intensidade e a severidade do zumbido, e pelo Mini Tinnitus Questionnaire. Alguns pacientes mantiveram melhora por pelo menos 12 semanas após a aplicação.

Conforme vasta pesquisa na literatura, antes deste projeto, a ação da lidocaína tópica intra-auricular sobre a diminuição da intensidade do zumbido parece só ter sido avaliada em pesquisas que utilizaram iontoforese. Recentemente, Bülow et al. (2022), publicaram uma revisão sistemática onde foram analisados nove estudos com um total de 957 pacientes sobre o efeito da iontoforese da lidocaína no tratamento do zumbido. A melhora do zumbido após a iontoforese de lidocaína variou de 4% a 62% entre os estudos e nos casos controlados com placebo (NaCl) houve redução do zumbido de 0% a 30%. Os autores avaliaram a qualidade dos estudos como “fraca” e concluíram que pode haver um efeito positivo da iontoforese da lidocaína sobre a intensidade de zumbidos crônicos, mas que são necessários ensaios clínicos duplo cegos e controlados por placebo para que essa hipótese seja comprovada.

Uma tabela com o resumo de todos os artigos relacionados à ação da lidocaína sobre o zumbido, pode ser encontrada no Anexo 1.

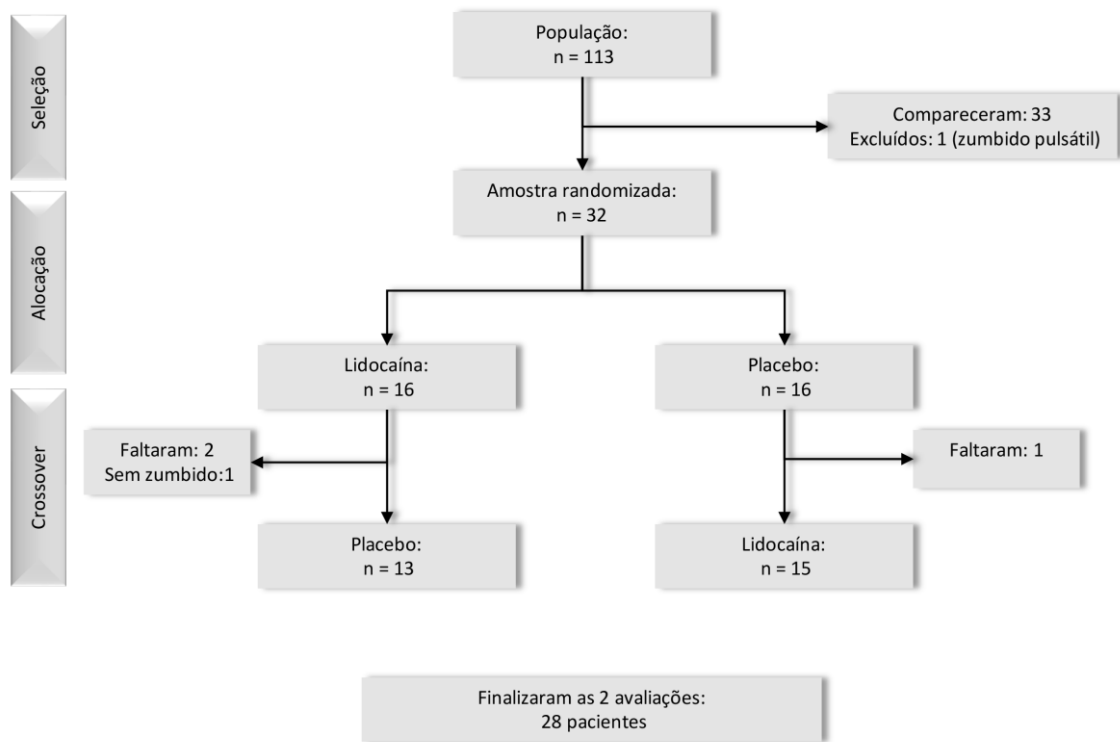
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sob o parecer número 4.188.11 em 03 de agosto de 2020 (Apêndice 1). Após o exame de qualificação, uma emenda foi enviada ao CEP solicitando autorização para realizar as modificações sugeridas pela banca, tendo sido aprovada em 04 de agosto de 2022 sob o parecer número 5.562.868 (Apêndice 2).

5.1 – Casuística

Os sujeitos do estudo foram selecionados entre os pacientes do Centro Diagnóstico em Otorrinolaringologia do HCFMUSP que buscaram atendimento por queixa de zumbido, no período de 07 de abril de 2021 a 06 de abril de 2022. Dentre eles, 113 pacientes preencheram os critérios de inclusão e não preencheram critérios de exclusão, sendo convidados a participar do estudo através de contato via WhatsApp. Trinta e três pacientes responderam e compareceram ao agendamento inicial, porém uma paciente foi excluída porque na ocasião apresentava apenas zumbido pulsátil. Foram avaliados 32 pacientes, sendo que 28 completaram as duas avaliações do estudo. A figura 1 descreve o fluxo dos pacientes ao longo do estudo.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.

5.2 – Métodos

5.2.1 – Critérios de seleção:

✓ Critérios de Inclusão:

- Idade superior a 18 anos.
- Zumbido contínuo há pelo menos 6 meses, uni ou bilateral.
- Nota de intensidade do zumbido de pelo menos 3 pontos na EVA nos dias de aplicação das substâncias.

✓ Critérios de exclusão

- Presença de infecção otológica.
- Perfuração de membrana timpânica.
- Presença de alteração anatômica de orelha externa.
- Zumbido pulsátil.
- Zumbido objetivo.
- Alergia conhecida à lidocaína ou outro anestésico tópico.
- Gravidez.
- Arritmia cardíaca.
- Epilepsia, história prévia de convulsão ou uso de anticonvulsivantes.

5.2.2 – Termo de consentimento

Os participantes foram devidamente orientados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 3).

5.2.3 – Tipo de estudo

Ensaio clínico randomizado, *crossover*, duplo-cego, controlado por placebo.

5.2.4 – Randomização

O site www.randomization.com foi utilizado para a definição da ordem de aplicação das substâncias, definindo se o paciente iniciava o estudo sendo caso ou controle. A randomização da orelha de estudo nos casos de zumbido bilateral e simétrico foi feita pelo método de “Cara ou Coroa”, onde uma moeda de 1 Real foi jogada pelo próprio paciente. “Cara” foi previamente definido como “orelha direita” e “Coroa” como “orelha esquerda”.

5.2.5 – Cálculo da amostra

Os pacientes foram avaliados em relação a variação da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM, porém a EVA foi escolhida como base para o cálculo de amostra uma vez que é uma das medidas mais utilizadas nas pesquisas sobre zumbido. Com base no objetivo principal que é a redução da nota da EVA da intensidade do zumbido após uso de lidocaína tópica em comparação ao placebo no mesmo ouvido do paciente, supondo que a nota da EVA do zumbido reduziria em média 2 pontos a mais com uso da lidocaína que do placebo, considerando variabilidade entre os pacientes de 2,6 pontos na redução da escala (DP = 2,6 pontos) (Vielsmeier et al., 2021), com poder de 80% e confiança de 95% a amostra necessária para a realização do estudo foi de 27 pacientes considerando teste bicaudal. Considerando perda de seguimento de 20%, o número final de participantes necessários para a realização deste estudo foi calculado em 33 pacientes.

5.2.6 – Procedimentos

- **Descrição geral:**

O estudo contou com uma médica pesquisadora responsável pela avaliação clínica otorrinolaringológica, aplicação da EVA e das substâncias, de uma fonoaudióloga responsável pela realização dos testes audiométricos e de uma auxiliar administrativa responsável pela compra das substâncias para o duplo cegamento do estudo.

Os sujeitos incluídos no estudo foram avaliados em relação à ação da lidocaína tópica intra-auricular sobre a intensidade do zumbido em comparação ao placebo. Na primeira avaliação foi definida a orelha de estudo conforme detalhamento abaixo. A

ordem de aplicação das substâncias foi randomizada e cada orelha foi seu próprio controle, havendo um intervalo de 15 dias entre cada aplicação. O tempo do *washout* foi determinado considerando que a meia vida da lidocaína é de aproximadamente 2h, podendo chegar a 3,5h nos casos de pacientes com doença hepática severa (Torp; Metheny; Simon, 2022). Os pacientes foram submetidos à anamnese, ao exame físico e à avaliação audiométrica. Em cada avaliação, imediatamente antes e após as aplicações, o paciente determinou a intensidade do zumbido através da pontuação na EVA e foram identificados o *tinnitus loudness* e o NMM.

- **Detalhamento dos procedimentos:**

- ✓ **Anamnese:**

Uma vez que os sujeitos do estudo foram selecionados do ambulatório de zumbido do Centro Diagnóstico em Otorrinolaringologia do HCFMUSP, todos já haviam sido amplamente investigados sobre o seu sintoma; portanto, no primeiro dia de avaliação, eles foram submetidos a uma anamnese objetiva direcionada aos dados relacionados à característica do zumbido e à presença de patologias crônicas associadas, conforme protocolo anexo (Anexo 2). Com o intuito apenas de caracterizar a amostra em relação ao impacto do zumbido na qualidade de vida, foi realizada a aplicação do Tinnitus Handicap Inventory (THI) (Apêndice 5).

✓ Exame físico:

O exame físico foi direcionado para a inspeção dos ouvidos, nariz e garganta com o objetivo de avaliar a presença de doenças otorrinolaringológicas associadas e, principalmente, confirmar a integridade do MAE e da membrana timpânica para que não houvesse impedimento à aplicação das substâncias. Também foi realizada a inspeção das articulações temporomandibulares (ATM), dos músculos adjacentes à região auricular em busca de pontos-gatilho, bem como a pesquisa da modulação do zumbido através da realização de manobras somáticas, conforme descrito também no Anexo 2.

✓ Definição da orelha de estudo:

No caso de zumbidos bilaterais e assimétricos a orelha de estudo foi definida como a orelha onde o zumbido era percebido com maior intensidade. Nos casos de zumbidos bilaterais e simétricos, a orelha testada foi definida através de randomização (Cara ou Coroa). As orelhas foram enumeradas conforme a ordem de chegada do paciente no estudo.

✓ Avaliação audiométrica:

O exame audiométrico foi realizado na primeira avaliação do paciente, com o objetivo de determinar seu limiar auditivo e guiar a pesquisa das medidas psicoacústicas. A pesquisa do limiar tonal entre 250 Hz e 16KHz foi realizada em cabine acusticamente tratada, com fones de ouvido TDH 39 e HD 200, utilizando-se o audiômetro MADSEN Itera II, com técnica descendente ascendente. O limiar tonal até 8KHz foi classificado de acordo com o critério de Lloyd e Kaplan (1978), que gradua a perda auditiva através da

média tonal das frequências 500Hz, 1000Hz e 2000Hz, na via aérea: audição normal (até 25dBNA), perda leve (26 a 40dBNA), perda moderada (41 a 55dBNA), perda moderadamente severa (56 a 70dBNA), grupo perda auditiva severa (71 a 90dBNA) e perda profunda (>90dBNA) (Lloyd; Kaplan, 1978). Como o zumbido pode estar relacionado a qualquer grau de alteração da função auditiva, incluindo perdas não identificadas, registramos os pacientes que apresentavam limiar tonal maior que 25dBNA em pelo menos uma frequência até 8000Hz, o que denominamos de “qualquer perda auditiva”. O limiar audiométrico das altas frequências (9KHz a 16KHz) foi medido objetivando determinar o *pitch* (frequência) dos zumbidos que se encontravam nestas faixas de frequência.

As medidas psicoacústicas utilizadas para análise neste estudo foram o *tinnitus loudness* e o NMM, que juntamente com o a avaliação do *pitch*, fazem parte do exame tradicionalmente conhecido como acufenometria. O *tinnitus loudness* e o NMM foram medidos em dBNS. A avaliação do *tinnitus pitch* não fez parte do objetivo do estudo, mas ele foi realizado por meio da apresentação de estímulos sonoros de tons puros ou ruídos de banda estreita e medido em Hz, para permitir a mensuração dos outros dados.

Para a pesquisa do *tinnitus loudness* o som mais parecido com o zumbido do paciente, determinado pelo *pitch*, foi apresentado no ouvido ipsilateral, em caso de zumbidos unilaterais, ou no ouvido com melhor audição, no caso de zumbidos bilaterais, aumentando-se a intensidade a cada 1dB até encontrar o volume mais próximo do zumbido do paciente.

Para avaliação do NMM, um som de banda estreita foi apresentado ao ouvido ipsilateral. A partir do limiar do paciente detectado para este tipo de som, o volume foi sendo aumentado em 1dB a cada 4 segundos, até que o som apresentado mascarasse o zumbido.

A acufenometria foi realizada em cabine acusticamente tratada, com fones de ouvido TDH 39 e HD 200, utilizando-se o audiômetro MADSEN Itera II (Figura 2).

Figura 2: Equipamentos para a realização dos exames audiológicos.



Legenda: Fonoaudióloga da equipe realizando os exames audiológicos em cabine acusticamente tratada.

✓ **Definição da intensidade do zumbido pela EVA:**

Um dos métodos mais utilizados para a determinação da intensidade do zumbido é a EVA. Foi solicitado ao paciente que atribuísse uma nota de 0 a 10 para o volume do seu zumbido, utilizando-se o auxílio de uma régua apropriada (Figura 3). A intensidade do zumbido foi medida para cada orelha, imediatamente antes de cada aplicação e

imediatamente após a retirada de cada uma das substâncias. A nota da EVA também foi utilizada na avaliação das manobras somáticas para determinação da modulação do zumbido, considerada positiva havendo qualquer variação da nota da EVA em pelo menos uma das manobras.

Figura 3: Escala visual analógica



Legenda: Imagem de EVA utilizada para ajudar o paciente a classificar a intensidade do seu zumbido.

✓ **Aplicação das substâncias:**

As substâncias utilizadas foram: lidocaína 10% (substância ativa) e água destilada (placebo). Elas foram produzidas sempre na mesma farmácia de manipulação, sendo substituídas por novas a cada 90 dias. Elas foram armazenadas em frascos idênticos, identificados como: “Solução 1” e “Solução 2” (Figura 4), para respeitar o cegamento do estudo. A ordem de aplicação das substâncias foi definida através de randomização conforme informado no item “Randomização”.

Figura 4: Frascos das medicações.

Legenda: Frascos utilizados para armazenamento das substâncias, identificados apenas como “substância 1” e “substância 2” para garantir o cegamento do estudo.

O paciente foi posicionado em decúbito lateral, com a orelha testada voltada para cima (Figura 5), na qual foram aplicadas 20 gotas (um conta-gotas) da substância randomizada para cada momento de aplicação. A substância permaneceu no MAE por 5 minutos e após este período, o paciente foi orientado a sentar-se com a cabeça inclinada para o lado da orelha de estudo e a substância foi retirada por ação da gravidade, seguida de secagem com gaze. (Figura 6).

Figura 5: Posicionamento do paciente para a aplicação das substâncias.



Legenda: Foto representativa da posição do paciente durante a aplicação das substâncias, demonstrando a estabilidade cervical para evitar a influência somatossensorial sobre o zumbido.

Figura 6: Posicionamento do paciente para retirada da medicação.



Legenda: Foto representativa da posição do paciente para a retirada das medicações, demonstrando que a aspiração foi evitada para não haver influência de estímulo sonoro intenso.

Cada orelha foi seu próprio controle, portanto tanto os pacientes randomizados inicialmente tanto como “casos” quanto como “controles” foram submetidos ao *crossover* com intervalo de duas semanas.

✓ **Registro dos dados:**

Os dados foram registrados em prontuário físico conforme protocolo clínico (Anexo 2) e audiológico (Anexo 3).

✓ **Cronograma do atendimento:**

A sequência das avaliações nos dias 1 e 2 estão representadas na figura 7.

Figura 7: Cronograma de atendimento



5.2.7 Análise dos dados

- Para avaliar a ação da lidocaína sobre o zumbido foram comparadas:
 - A variação das médias das notas da EVA pré e pós aplicação de lidocaína com a variação das médias da EVA pré e pós aplicação do placebo.
 - A variação das médias do *tinnitus loudness* pré e pós aplicação de lidocaína com a variação das médias do *tinnitus loudness* pré e pós aplicação do placebo.
 - A variação das médias do NMM pré e pós aplicação de lidocaína com a variação das médias do NMM pré e pós aplicação do placebo.
 - Com o objetivo de investigar se alguma característica da amostra se correlacionava com a variação do zumbido após a aplicação das substâncias, comparamos a variação da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM após lidocaína ou placebo em relação às variáveis “sexo”, “bruxismo/DTM”, “alterações cervicais”, “zumbido somatossensorial”, “modulação” e “perda auditiva”.

5.2.8 Análise estatística

As características qualitativas dos pacientes e do zumbido foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas e as características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) (Kirkwood; Sterne, 2006). A EVA, o *tinnitus loudness*, NMM e a variação para cada aplicação foram descritos com uso de medidas resumo, e as variações entre as substâncias aplicadas foram comparadas com uso de EEG com distribuição marginal normal e função

de ligação identidade, assumindo matriz de correlações permutável entre as substâncias (McCullagh; Nelder, 1989).

A ação da lidocaína e do placebo sobre as variáveis de estudo foram comparadas entre as características do paciente e do zumbido descritas acima, com uso do mesmo tipo de análise baseada em 2 fatores: substância e a característica de interesse. Os resultados foram seguidos de comparações múltiplas de Bonferroni para identificar entre quais substâncias ou características ocorreram as diferenças (Neter et al., 1996).

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 22.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2010 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

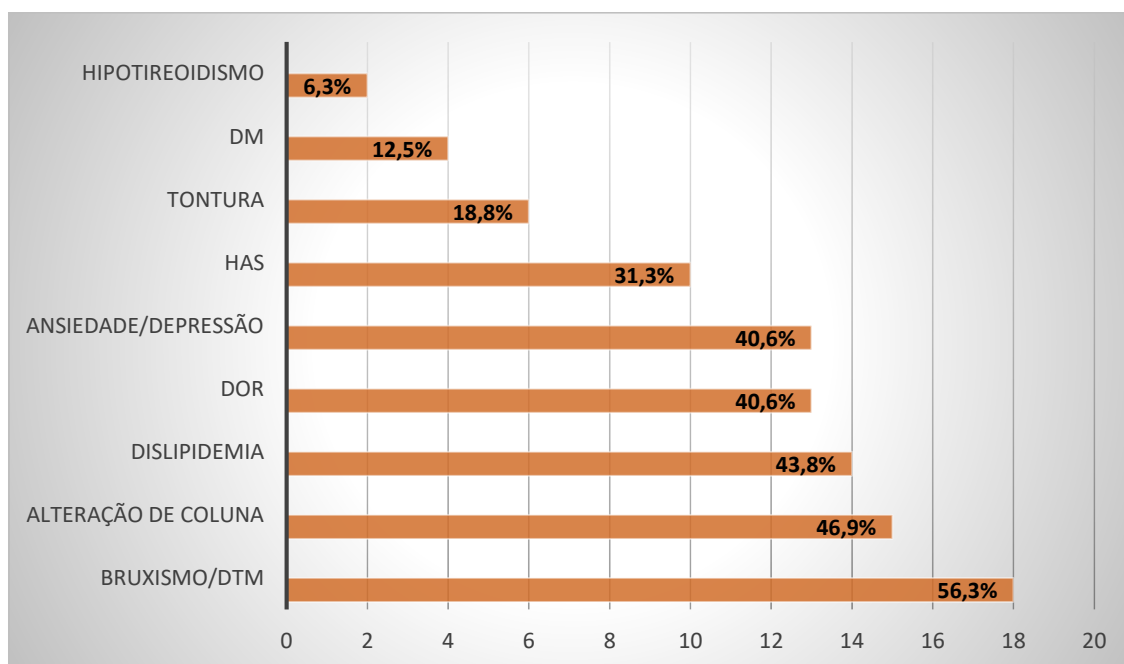
6. RESULTADOS

6 – RESULTADOS

Foram avaliados 32 pacientes, sendo 18 homens e 14 mulheres, com média de idade de 54 ($\pm 13,7$) anos. Em relação à lateralidade, foram avaliadas 12 orelhas direitas e 20 orelhas esquerdas.

O gráfico 1 apresenta as comorbidades encontradas na amostra, sendo que a dislipidemia foi a alteração laboratorial predominante (43,8%). Também foi encontrada uma alta prevalência de distúrbios osteoarticulares ou dor nas regiões de ATM, cervical ou cintura escapular. Sintomas de ansiedade e depressão foram encontrados em 40,6%.

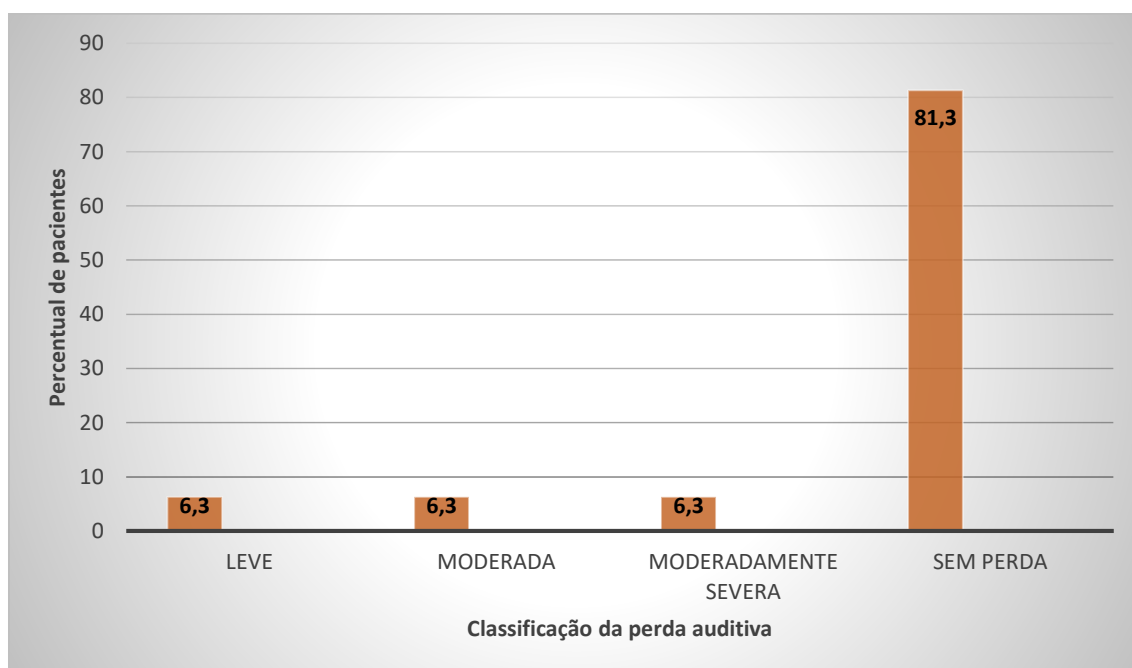
Gráfico 1 – Comorbidades clínicas.



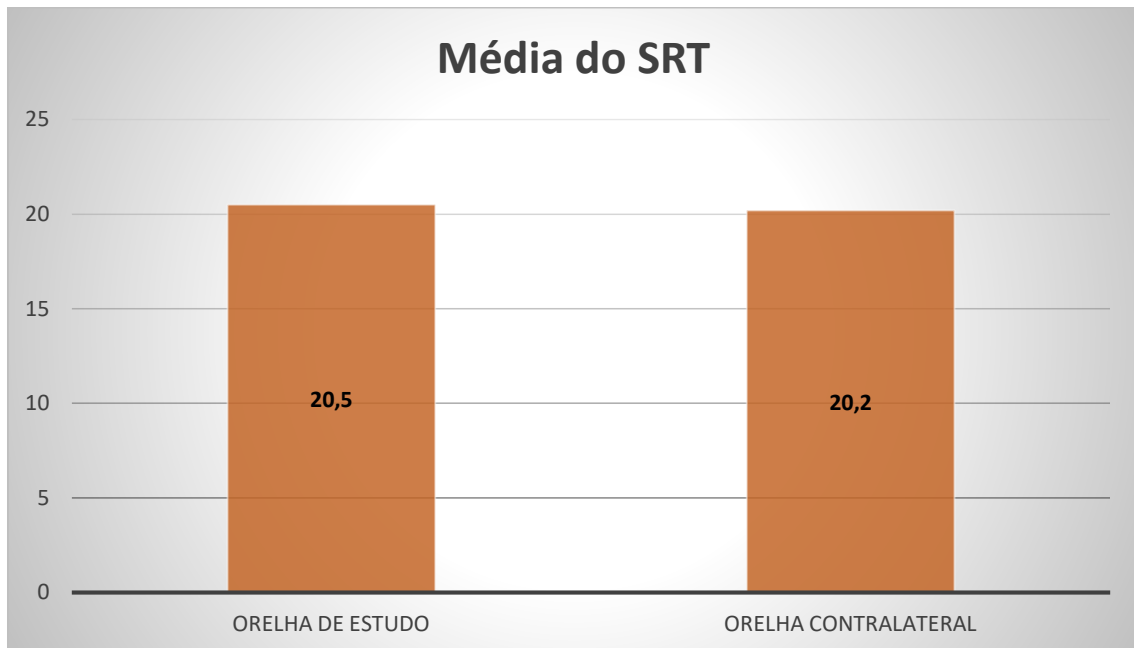
Legenda: Comorbidades encontradas na amostra estudada. DM: diabete mellitus, HAS: hipertensão arterial sistêmica.

A maioria dos pacientes avaliados apresentou audição normal segundo os critérios de Lloyd e Kaplan (1978). Perda auditiva na orelha de estudo foi encontrada em 18,8% da amostra, tendo ocorrido a mesma proporção de perda auditiva de grau leve, moderado e moderadamente severo (Gráfico 2). “Qualquer perda auditiva” foi encontrada em 20 dos 26 pacientes com limiares audiológicos classificados como normais segundo os critérios acima. A média do limiar de reconhecimento de fala foi semelhante entre as orelhas, mostrando simetria entre os lados (Gráfico 3). Os dados completos sobre a avaliação auditiva estão descritos no Anexo 4 enquanto os limiares auditivos de 250Hz a 16000Hz para cada paciente estão descritos no Apêndice 4.

Gráfico 2: Classificação dos limiares auditivos.

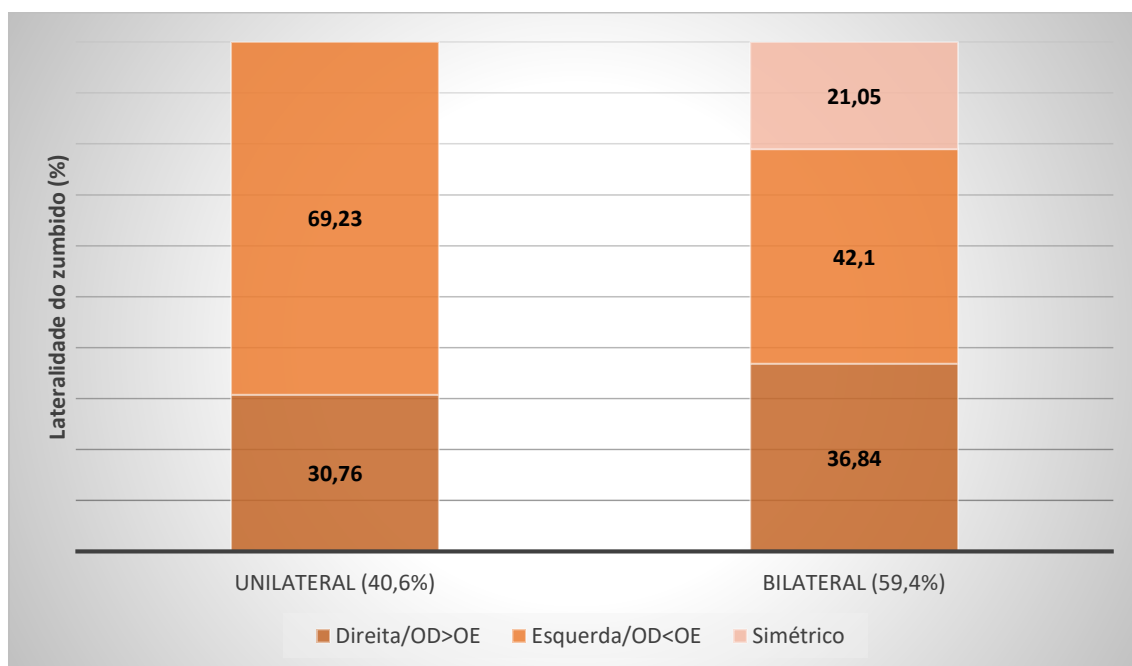


Legenda: Classificação dos limiares auditivos em relação ao grau da perda auditiva, conforme classificação de Lloyd e Kaplan, 1978.

Gráfico 3: Média do SRT.

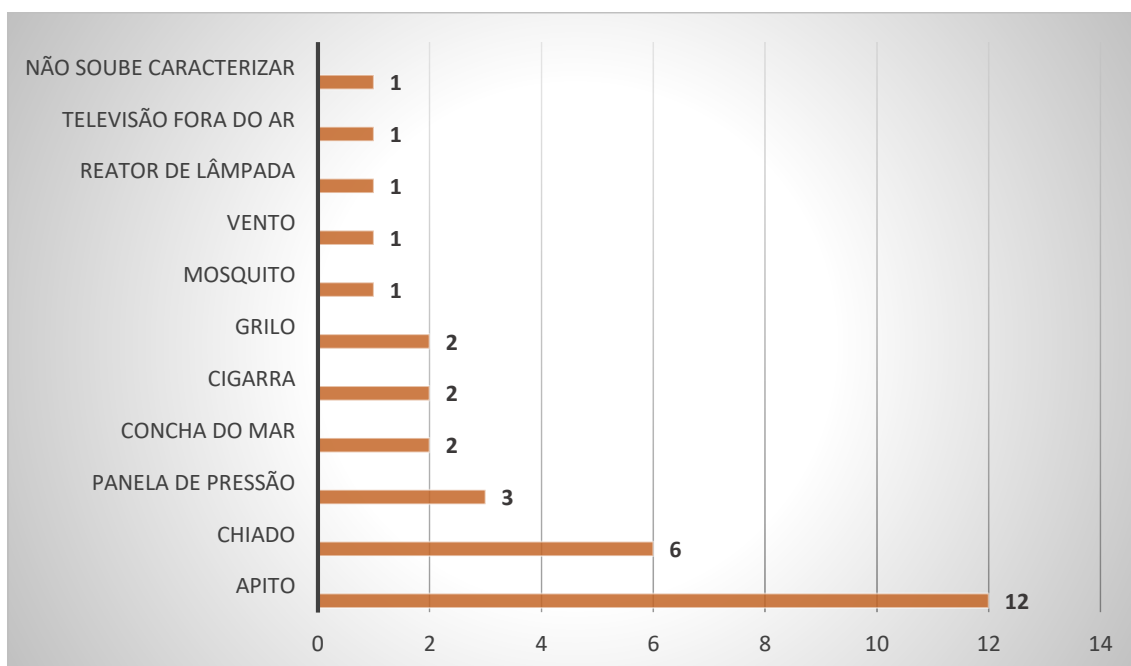
Legenda: Média do SRT na orelha de estudo e na orelha contralateral. SRT: *speech recognition threshold*.

As características da amostra em relação ao zumbido de base são apresentadas no Anexo 5. Em relação à localização do zumbido, 59,4% dos pacientes apresentavam zumbido bilateral, sendo que destes 21,05% eram simétricos, 42,10% eram mais intensos à esquerda e 36,84% à direita. A maioria dos zumbidos unilaterais eram percebidos na orelha esquerda (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Localização do zumbido.

Legenda: Localização do zumbido em relação a ser uni ou bilateral e em relação à simetria.

A média de tempo de percepção de zumbido foi de 70,9 ($\pm 69,2$) meses na orelha de estudo e de 44,8 ($\pm 71,3$) meses na orelha contralateral. Em 14 pacientes (43,8%) houve diagnóstico de zumbido somatossensorial (Michiels et al., 2018), e em 59,4% das orelhas estudadas o zumbido modulou com manobras somáticas. Em relação ao THI, a média encontrada foi de 31,4 pontos ($\pm 17,1$), sendo que o grau leve foi predominante (37,5%). O tipo de zumbido mais frequente foi o “apito” (Gráfico 5), sendo que 21 pacientes apresentavam apenas um tipo de zumbido e os demais apresentavam 2 tipos.

Gráfico 5 – Tipos de zumbido.

Legenda: Tipo de zumbido predominante e sua prevalência nos 32 pacientes da amostra.

No Anexo 6 encontramos os resultados da acufenometria, antes e após a aplicação de cada substância. Tom puro foi o tipo de zumbido mais encontrado e a maioria dos zumbidos foram referidos na frequência de 8000Hz.

A média da EVA pré medicação foi comparada entre o primeiro e o segundo dia de avaliação com o objetivo de verificar a estabilidade do zumbido. Os resultados encontrados foram: média da EVA no primeiro dia de 6,47 pontos e média da EVA no segundo dia de 6,18 pontos, mostrando que não houve variação significativa entre as datas que pudesse interferir no resultado dos testes. O mesmo resultado foi encontrado analisando-se a média do NMM pré medicação no primeiro dia (4,5 dBNS) e no segundo dia (4,54 dBNS) e a média pré medicação do *tinnitus loudness* no primeiro dia (6,71dBNS) e no segundo dia (6,75dBNS).

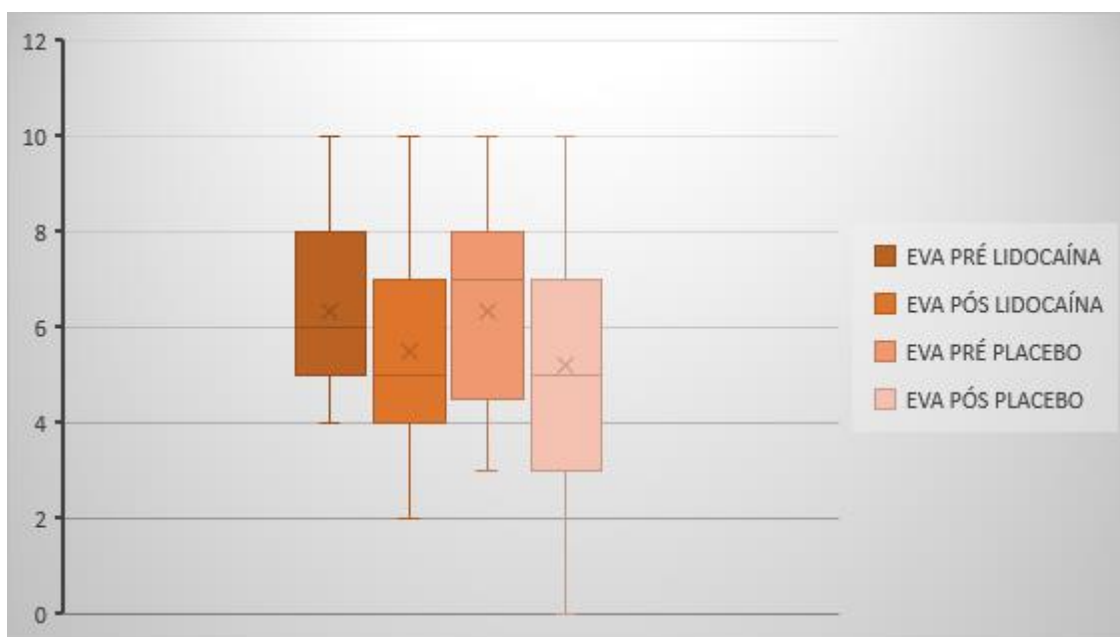
Em relação à modificação da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM, vemos na tabela 1 que as variações médias dos parâmetros foram estatisticamente iguais nas duas substâncias utilizadas ($p > 0,05$).

Tabela 1. Descrição da média da EVA, do *tinnitus loudness* e do NMM segundo substâncias, e momentos de avaliação; resultado das comparações das variações entre as substâncias.

Variável	Lidocaína			Placebo			P
	Pré	Pós	Variação	Pré	Pós	Variação	
EVA							0,361
média ± DP	6,3 ± 1,8	5,5 ± 2,1	-0,8 ± 1,1	6,3 ± 2	5,2 ± 2,6	-1,1 ± 1,4	
mediana (mín; máx)	6 (4; 10)	5 (2; 10)	0 (-3; 0)	7 (3; 10)	5 (0; 10)	0 (-4; 0)	
LOUDNESS (dBNS)							0,850
média ± DP	7,2 ± 7,8	5,6 ± 7,7	-1,7 ± 3,1	6,4 ± 8,4	4,6 ± 8,3	-1,8 ± 3,3	
mediana (mín; máx)	8 (-14; 24)	5 (-12; 24)	-1 (-11; 5)	5 (-17; 28)	4 (-18; 25)	-1 (-9; 5)	
NMM (dBNS)							0,213
média ± DP	4 ± 3	3,7 ± 2,9	-0,3 ± 1,6	4,8 ± 2,4	3,8 ± 2,2	-1 ± 2,3	
mediana (mín; máx)	3 (1; 13)	2 (1; 12)	0 (-5; 2)	5 (1; 12)	3 (1; 8)	-1 (-10; 2)	

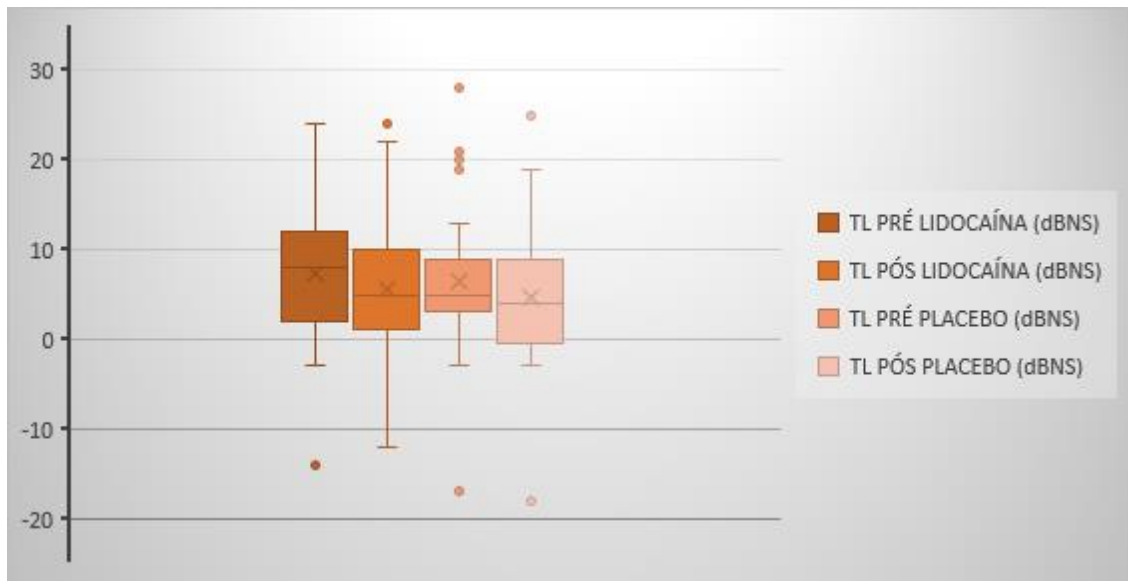
Comparação das variações entre as substâncias; EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo correlações permutáveis entre as substâncias.

A média da EVA variou de 6,3 ($\pm 1,8$) para 5,5 ($\pm 2,1$) na aplicação de lidocaína e de 6,3 (± 2) para 5,2 ($\pm 2,6$) na aplicação do placebo ($p = 0,361$) (Gráfico 6).

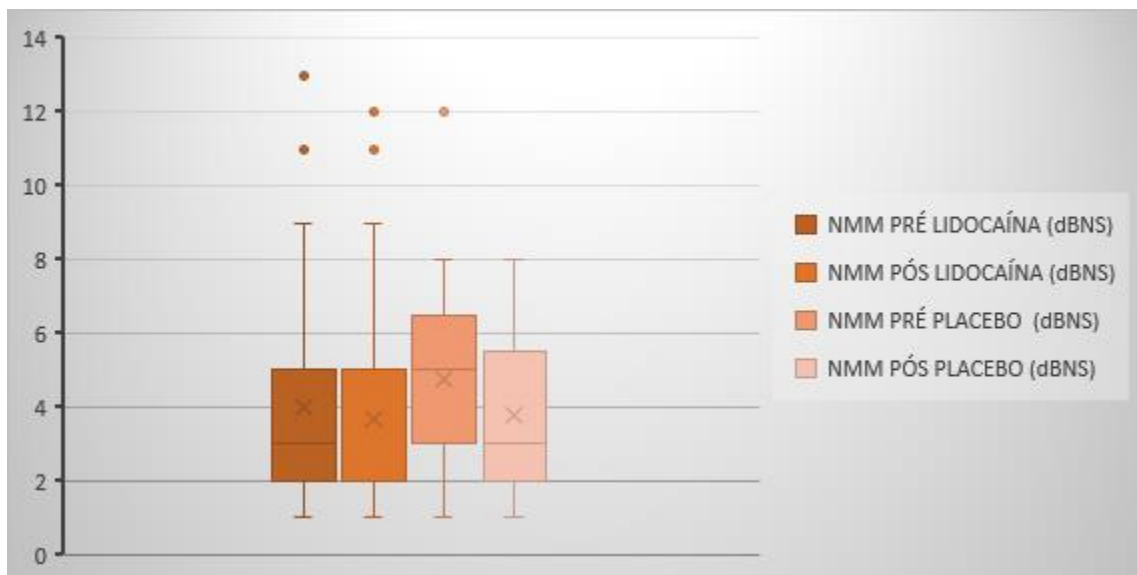
Gráfico 6 – Variação EVA.

Legenda: Apresentação da média, mediana e valores mínimo e máximo da EVA. Comparação entre os tempos pré e pós medicações ($p = 0,361$). EVA: escala visual analógica.

A média do *tinnitus loudness* variou de 7,2 ($\pm 7,8$) para 5,6 ($\pm 7,7$) na aplicação de lidocaína e de 6,4 ($\pm 8,4$) para 4,6 ($\pm 8,3$) na aplicação do placebo ($p = 0,850$), enquanto a média do NMM variou de 4 (± 3) para 3,7 ($\pm 2,9$) na aplicação de lidocaína e de 4,8 ($\pm 2,4$) para 3,8 ($\pm 2,2$) na aplicação do placebo ($p = 0,213$). Os gráficos 7 e 8, ilustram as variações destes parâmetros.

Gráfico 7: Variação do *tinnitus loudness*.

Legenda: Apresentação da média, mediana, valores mínimo e máximo e outliers do *tinnitus loudness*. Comparação entre os tempos pré e pós medicações ($p = 0,850$). TL: *tinnitus loudness*.

Gráfico 8: Variação do NMM.

Legenda: Apresentação da média, mediana, valores mínimo e máximo e outliers do NMM. Comparação entre os tempos pré e pós medicações ($p = 0,213$). NMM: nível mínimo de mascaramento

Nenhum dos pacientes descreveu efeitos negativos durante ou após a aplicação das substâncias e 2 pacientes descreveram sensação de melhora auditiva leve que durou pelo menos o tempo em que estiveram em avaliação (1 hora).

As características “sexo”, “bruxismo/DTM”, “alterações cervicais”, “zumbido somatossensorial”, “modulação” e “perda auditiva” foram avaliadas no intuito de investigar se alguma delas se correlacionava com a variação da EVA, do *tinnitus loudness* ou do NMM após a aplicação das substâncias.

Na Tabela 2, observamos que a variação na EVA foi em média estatisticamente menor nos pacientes com “qualquer perda auditiva” independentemente da substância utilizada ($p_{\text{Fator}} = 0,005$). As demais características avaliadas não influenciaram estatisticamente no comportamento da variação da EVA.

Tabela 2. Descrição da variação média da EVA segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas.

Fator	Lidocaína		Placebo		p	p	P
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Substância	Fator	Interação
Sexo					0,352	0,893	0,689
média ± DP	-0,9 ± 1,1	-0,7 ± 1,1	-1,1 ± 1,5	-1,2 ± 1,4			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	0 (-3; 0)	0 (-4; 0)	-0,5 (-3; 0)			
Bruxismo/DTM	Não	Sim	Não	Sim	0,317	0,256	0,174
média ± DP	-0,7 ± 1	-0,9 ± 1,2	-1,6 ± 1,6	-0,7 ± 1,2			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	0 (-3; 0)	-1,5 (-4; 0)	0 (-3; 0)			
Alt. Coluna cervical	Não	Sim	Não	Sim	0,378	0,232	0,675
média ± DP	-0,6 ± 1	-1,1 ± 1,2	-1,1 ± 1,4	-1,2 ± 1,5			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	-1 (-3; 0)	0 (-4; 0)	0 (-4; 0)			
Zumbido somatossensorial	Não	Sim	Não	Sim	0,429	0,276	0,250
média ± DP	-0,5 ± 0,9	-1,2 ± 1,1	-1,2 ± 1,6	-1,1 ± 1,3			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	-1 (-3; 0)	0 (-4; 0)	0 (-3; 0)			
Modulação	Não	Sim	Não	Sim	0,239	0,520	0,130
média ± DP	-0,4 ± 1	-1,1 ± 1,1	-1,4 ± 1,7	-1 ± 1,3			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	-1 (-3; 0)	0 (-4; 0)	0 (-3; 0)			
Perda auditiva na orelha do estudo (qualquer até 8KHz)	Não	Sim	Não	Sim	0,491	0,005	0,987
média ± DP	-1,5 ± 1,2	-0,6 ± 1	-1,8 ± 1,5	-1 ± 1,4			
mediana (mín.; máx.)	-2 (-3; 0)	0 (-3; 0)	-2,5 (-3; 0)	0 (-4; 0)			
Perda auditiva na orelha do estudo (Lloyd e Kaplan)	Não	Sim	Não	Sim	0,138	0,965	0,219
média ± DP	-0,9 ± 1,1	-0,3 ± 0,8	-1 ± 1,3	-1,6 ± 2,2			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 0)	0 (-2; 0)	0 (-3; 0)	0 (-4; 0)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade com correlação permutável entre as substâncias.

A Tabela 3 mostra que a variação no *tinnitus loudness* foi, em média, estatisticamente maior nos pacientes com “modulação” do zumbido independentemente da substância ($p_{\text{Fator}} = 0,049$), e, também, foi menor nos pacientes com “qualquer perda auditiva” independentemente da substância ($p_{\text{Fator}} = 0,045$).

Tabela 3. Descrição da variação da média do *tinnitus loudness* segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas.

Fator	Lidocaína		Placebo		P	P	P
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Substância	Fator	Interação
Sexo					0,892	0,163	0,962
média ± DP	-1,1 ± 2,7	-2,3 ± 3,5	-1,1 ± 3,1	-2,4 ± 3,5			
mediana (mín.; máx.)	-2 (-5; 5)	-1 (-11; 2)	0 (-8; 4)	-2,5 (-9; 5)			
Bruxismo/DTM	Não	Sim	Não	Sim	0,805	0,806	0,385
média ± DP	-1,1 ± 3,4	-2,1 ± 2,8	-2 ± 4	-1,5 ± 2,6			
mediana (mín.; máx.)	0 (-11; 3)	-2 (-7; 5)	-1,5 (-9; 5)	0 (-8; 1)			
Alt. Coluna cervical	Não	Sim	Não	Sim	0,867	0,433	0,158
média ± DP	-0,8 ± 3,2	-2,5 ± 2,8	-1,9 ± 4,1	-1,6 ± 2,3			
mediana (mín.; máx.)	0 (-11; 5)	-3 (-7; 3)	0 (-9; 5)	-1 (-7; 1)			
Zumbido somatossensorial	Não	Sim	Não	Sim	0,924	0,584	0,272
média ± DP	-1,1 ± 3,2	-2,4 ± 2,9	-1,9 ± 4	-1,6 ± 2,4			
mediana (mín.; máx.)	0 (-11; 3)	-2,5 (-7; 5)	-1 (-9; 5)	0 (-7; 1)			
Modulação	Não	Sim	Não	Sim	0,869	0,049	0,665
média ± DP	-0,5 ± 2,2	-2,5 ± 3,4	-0,9 ± 3,6	-2,3 ± 3,2			
mediana (mín.; máx.)	0 (-5; 3)	-2 (-11; 5)	-1 (-7; 5)	-0,5 (-9; 1)			
Perda auditiva na orelha do estudo (qualquer até 8KHz)	Não	Sim	Não	Sim	0,513	0,045	0,194
média ± DP	-4,3 ± 3,7	-1 ± 2,6	-2,5 ± 2	-1,6 ± 3,6			
mediana (mín.; máx.)	-3,5 (-11; 0)	-1 (-7; 5)	-3,5 (-4; 0)	0 (-9; 5)			
Perda auditiva na orelha do estudo (Lloyd e Kaplan)	Não	Sim	Não	Sim	0,922	0,100	0,992
média ± DP	-2 ± 3,1	-0,2 ± 2,6	-2,1 ± 3	-0,2 ± 4,9			
mediana (mín.; máx.)	-2 (-11; 5)	0 (-5; 2)	-0,5 (-9; 1)	-1 (-7; 5)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade com correlação permutável entre as substâncias

Na Tabela 4, observamos que a variação do NMM foi, em média, estatisticamente menor nos pacientes com “bruxismo/DTM” independentemente da substância ($p = 0,026$).

Tabela 4. Descrição da variação da média do NMM segundo substâncias e características de interesse; resultado das análises comparativas.

Fator	Lidocaína		Placebo		P	P	P
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Substância	Fator	Interação
Sexo					0,247	0,902	0,367
média ± DP	-0,1 ± 1,4	-0,6 ± 1,8	-1,2 ± 2,8	-0,8 ± 1,6			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 2)	0 (-5; 1)	0 (-10; 1)	-1 (-4; 2)			
Bruxismo/DTM	Não	Sim	Não	Sim	0,246	0,026	0,989
média ± DP	-0,9 ± 2	0,1 ± 1,2	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 1,4			
mediana (mín.; máx.)	-0,5 (-5; 2)	0 (-2; 2)	-1 (-10; 1)	0 (-3; 2)			
Alt. Coluna cervical	Não	Sim	Não	Sim	0,223	0,101	0,747
média ± DP	0,1 ± 1,4	-0,8 ± 1,7	-0,7 ± 1,5	-1,3 ± 2,9			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 2)	0 (-5; 1)	0 (-4; 1)	-1 (-10; 2)			
Zumbido somatossensorial	Não	Sim	Não	Sim	0,226	0,760	0,961
média ± DP	-0,2 ± 1,6	-0,4 ± 1,7	-0,9 ± 1,4	-1,1 ± 3			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 2)	0 (-5; 1)	-1 (-4; 1)	0 (-10; 2)			
Modulação	Não	Sim	Não	Sim	0,197	0,867	0,651
média ± DP	-0,2 ± 1,7	-0,4 ± 1,6	-1,2 ± 1,5	-0,9 ± 2,6			
mediana (mín.; máx.)	0 (-3; 2)	0 (-5; 2)	-1 (-4; 1)	0 (-10; 2)			
Perda auditiva na orelha do estudo (qualquer até 8KHz)	Não	Sim	Não	Sim	0,733	0,603	0,287
média ± DP	-1,2 ± 2,4	-0,1 ± 1,4	-0,7 ± 2,1	-1,1 ± 2,3			
mediana (mín.; máx.)	-0,5 (-5; 1)	0 (-3; 2)	-0,5 (-3; 2)	-1 (-10; 1)			
Perda auditiva na orelha do estudo (Lloyd e Kaplan)	Não	Sim	Não	Sim	0,486	0,414	0,715
média ± DP	-0,4 ± 1,6	-0,2 ± 1,7	-1,1 ± 2,4	-0,4 ± 1,7			
mediana (mín.; máx.)	0 (-5; 2)	0 (-3; 2)	-1 (-10; 2)	0 (-3; 1)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade com correlação permutável entre as substâncias

7. DISCUSSÃO

7 – DISCUSSÃO

A percepção consciente de uma sensação auditiva na ausência de estímulo sonoro externo, chamada zumbido, é um sintoma complexo e heterogêneo, tanto em relação ao diagnóstico, ao impacto na qualidade de vida do indivíduo, quanto principalmente em relação ao seu tratamento.

Devido a toda esta complexidade é fácil entender que possa não haver uma única terapia com indicação para todos os casos de zumbido. Porém, existem muitas pesquisas na busca de um tratamento que possa trazer remissão significativa e sustentada deste sintoma que pode ser catastrófico em até 12,7 % dos casos associados a distúrbios como ansiedade e depressão (Molnár et al., 2022). Em nossa amostra encontramos uma alta prevalência de sintomas de ansiedade ou depressão, porém na maioria dos nossos casos o grau de incômodo do zumbido avaliado pelo THI foi classificado como leve.

Na busca deste tratamento, muitas drogas já foram investigadas, sendo que a lidocaína foi umas das medicações que apresentou boas taxas de remissão do zumbido (Otsuka; Pulec; Suzuki, 2003). A maioria dos estudos com lidocaína foram realizados utilizando-se a via IV com taxas de sucesso chegando até 80% (Sanchez et al., 1999), porém sempre com efeito fugaz e potenciais riscos de eventos adversos significativos (Kallio et al., 2008) o que tornou inviável sua utilização com fins terapêuticos. Outros pesquisadores investigaram a via intratimpânica com respostas variáveis, mas com os pacientes apresentando muita tontura. Mais recentemente, a via intradérmica com injeções no MAE tem sido avaliada, parecendo não apresentar efeitos colaterais.

Até o momento, não encontramos estudos sobre a ação da lidocaína puramente tópica intra-auricular na redução da intensidade do zumbido o que demonstra o ineditismo

desta pesquisa. Os únicos estudos que investigarem a ação da lidocaína não injetável sobre a intensidade do zumbido foram aqueles relacionados à iontoforese (Brusis; Loennecknen, 1985; Laffrée; Vermeijj; Hulshof, 1989) e aqueles que avaliaram a utilização de adesivos de lidocaína (O'Brien et al., 2019). A iontoforese foi utilizada no intuito de favorecer a penetração da lidocaína na orelha média e os resultados variaram de 4% a 62% de melhora do zumbido, conforme uma recente revisão de literatura cuja conclusão foi de que, devido à heterogeneidade e baixa qualidade dos estudos, não se pode ter clareza em relação aos resultados (Büllo et al., 2022). Em geral, estes estudos utilizaram lidocaína 2% (Laffrée; Vermeijj; Hulshof, 1989), portanto uma concentração bem inferior à utilizada em nosso estudo. Em relação ao estudo com adesivos de lidocaína, apesar dos resultados terem sido positivos, poucos pacientes seguiram o tratamento até o final por conta de efeitos colaterais e custo do tratamento. Em comparação ao estudo de O'Brien et al., 2019, nossa pesquisa apresenta a vantagem de baixo custo além de nenhum dos pacientes ter apresentado efeitos colaterais, porém a medicação ficou em contato com pele por um tempo menor.

É frustrante, tanto para o paciente como para o médico, não poder contar com uma opção medicamentosa para o tratamento de um sintoma.

A motivação para nossa pesquisa foi a observação clínica da melhora do zumbido de alguns pacientes que fizeram uso de uma gota otológica contendo lidocaína 5%, neomicina e hialuronidase, originalmente prescrita para o tratamento da otite externa. Estes pacientes, espontaneamente relatavam melhora do zumbido. Considerando as medicações contidas na gota e à luz do conhecimento da ação da lidocaína sobre o zumbido, supomos que alguns pacientes poderiam se beneficiar do uso tópico desta substância e, inicialmente, passamos a aplicar uma solução tópica de amplo uso comercial, contendo lidocaína 10% no MAE de alguns pacientes, observando redução

significativa ou abolição do zumbido em muitos deles. Com estas respostas, desenhamos este estudo com randomização, controle por placebo e duplo cegamento para dirimir o máximo de vieses e optamos por usar lidocaína em veículo de água destilada para que não houvesse dúvida de sua ação, caso a resposta fosse positiva.

A alteração do canal auditivo ou da membrana timpânica foram critérios de exclusão para que não houvesse nenhum tipo interferência local na ação da lidocaína.

A amostra foi calculada em 33 pacientes, considerando perda de 20%, e por coincidência apenas 33 dos 113 pacientes que preencheram os critérios de inclusão responderem e compareceram a pelo menos 1 dia de avaliação. Destes, 28 pacientes completaram as duas avaliações, sendo assim conseguimos alcançar o número amostral mínimo para desenvolver a pesquisa.

Foram avaliados 18 homens e 14 mulheres, portanto a amostra foi homogênea do ponto de vista do sexo. A média de idade dos nossos pacientes foi de 54 ($\pm 13,7$) anos, condizente com a média de idade encontrada na literatura (Chamouton; Nakamura, 2021).

Nos casos de zumbido bilateral e simétrico, a orelha de estudo foi randomizada e, no caso de assimetria, foi previamente determinado que a orelha de estudo seria a que apresentasse o zumbido mais intenso para facilitar a realização das medidas do zumbido, bem como a percepção de mudança de sua intensidade. Da mesma forma, convencionou-se que o paciente precisaria apresentar um zumbido com EVA de intensidade de pelo menos 3 pontos no momento das aplicações.

Em nossa casuística encontramos alta porcentagem de zumbidos unilaterais (40,6%) e assimétricos (78,94%), que não correspondiam à assimetria auditiva (SRT da orelha de estudo = 20,2 dBNA e SRT da orelha contralateral = 20,5 dBNA), possivelmente porque também encontramos uma alta prevalência de zumbido

somatossensorial (43,8%) definido conforme o consenso Delphi de 2008 (Michiels et al, 2018).

O tipo de zumbido mais frequente foi o apito (37,5%) condizente com o achado da acufenometria onde o tom puro em 8000Hz foi mais encontrado. Seimetz et al. (2016), avaliaram 80 orelhas e encontraram que a maioria dos zumbidos apresentavam *pitch* entre 6KHz e 8KHz.

Alguns pacientes apresentaram limiares de *loudness* menores que o limiar auditivo o que pode ser explicado pela forma de medição destes valores, uma vez que o limiar auditivo é medido com intervalo de 5 dB e o limiar do *loudness* é medido com intervalo de 1 dB. O paciente 24 referiu zumbido na orelha esquerda, tipo *narrow band* (NB), na frequência de 8000Hz e apresentou todos os valores de *loudness* muito abaixo do limiar auditivo o que pode ser explicado pelo fato de que o limiar em NB possa ser bem melhor do que o limiar em tom puro. Optamos por manter este paciente no estudo uma vez que suas respostas foram consistentes e porque o objeto do estudo foi a variação do *loudness* e não seu valor absoluto.

Em relação às variáveis de estudo, EVA, *tinnitus loudness* e NMM, não houve diferença estatisticamente significativa na média da variação destes parâmetros após a aplicação tópica intra-auricular de lidocaína ou placebo. Os fatores associados a este resultado podem estar relacionados ao pequeno tamanho da amostra, apesar de ter atingido o mínimo estipulado no cálculo amostral, à utilização de medicação manipulada e ao tempo de aplicação da substância.

Optamos por utilizar a lidocaína 10% manipulada em veículo de água destilada para evitar qualquer viés na determinação da substância responsável pela redução do zumbido, uma vez que a formulação comercial correspondente contém em sua fórmula muito mais excipientes do que a lidocaína utilizada nos estudos pela via IV. A lidocaína

2% para uso IV em geral contém em sua fórmula cloreto de sódio, metilparabeno, hidróxido de sódio e água para injetáveis (Xylestesin® 2% sem vasoconstritor; bula de remédio), enquanto a formulação comercial 10% em spray, que foi utilizada nos testes de consultório previamente à pesquisa, contém sacarina sódica, edetato dissódico, propilenoglicol, aroma cereja/menta, álcool etílico e água purificada (Xylestesin® 10% spray; bula de remédio). Os excipientes são substâncias consideradas farmacologicamente inativas, que completam a massa ou volume de um medicamento. Apesar de geralmente serem usados apenas como veículos podem possibilitar a modificação de propriedades físico-químicas e da biodisponibilidade de uma substância (Fraga; Freitas, 2015). Além disso, estudos que avaliaram a ação de excipientes como o propilenoglicol no metabolismo de medicamentos utilizados por via oral concluíram que estas substâncias, apesar de serem consideradas farmacologicamente inertes, podem alterar as propriedades farmacocinéticas do ingrediente ativo por diversos mecanismos, incluindo a inibição de enzimas hepáticas (Patel; Barker; Elshaer, 2020). Outro fator associado à permeação de fármacos na pele é a presença de álcool na sua formulação. Os solventes podem remover os lipídeos do extrato córneo fazendo com que a função barreira seja reduzida (Martins; Veiga, 2002), portanto a ausência de álcool na formulação manipulada pode ter interferido negativamente na absorção da lidocaína.

Fato interessante dos nossos resultados é que 11 dos 29 pacientes obtiveram redução na intensidade da EVA de pelo menos 2 pontos após a aplicação do placebo e destes 2 pacientes (números 2 e 24) obtiveram supressão total do zumbido. Nos estudos que compararam lidocaína e placebo IV, não foram encontradas respostas com o placebo (solução salina) (den Hartigh et al., 1993), diferentemente do nosso resultado e do resultado de estudos sobre lidocaína intra-auricular e iontoforese (Bülow et al., 2023), o que nos faz pensar que poderia haver algum efeito mecânico sobre a membrana timpânica,

acarretando mudanças na pressão da orelha média que seriam transferidas à orelha interna, gerando melhora do zumbido. Estudos específicos comparando pacientes com e sem diagnósticos de alteração de pressão em orelha média poderiam ser realizados para tentar elucidar esta questão.

Uma vez que alguns pacientes apresentaram redução do zumbido, seja com lidocaína ou placebo, comparamos a variação da média das variáveis de estudo em relação a algumas características da amostra e encontramos que a variação do *tinnitus loudness* foi maior nos pacientes com “modulação” e menor nos pacientes que apresentavam “qualquer perda auditiva”. Este dado poderia sugerir que pacientes com distúrbios musculares ou osteoarticulares das regiões próximas à orelha poderiam ter benefício da ação local da lidocaína sobre terminações nervosas, como no estudo de Vielsmeier et al. (2021), que observou melhora do zumbido de pacientes com sinais de zumbido somatossensorial com a anestesia de estruturas trigeminais, só que utilizando lidocaína injetável intraoral na região do gânglio ótico. Sabemos que a pele das paredes superior e anterior do meato acústico externo e os dois terços supero-anteriores da face externa da membrana timpânica são supridos principalmente pelo nervo auriculotemporal, oriundo do terceiro ramo do nervo trigêmeo. A pele das paredes posterior e inferior do meato acústico e o terço pósterio-inferior da membrana timpânica são supridos pelo ramo auricular do nervo vago, enquanto a face interna da membrana timpânica é suprida pelo nervo glossofaríngeo. Em relação à inervação da mucosa da orelha média, encontramos o plexo timpânico, disposto sobre o promontório, composto por ramos do nervo facial e do nervo glossofaríngeo. Em relação à inervação dos músculos da orelha média, temos que o músculo tensor do tímpano é inervado pelo ramo mandibular do nervo trigêmeo, por fibras que atravessam o gânglio ótico, e o músculo estapédio é inervado pelo facial (Moore, 1994; Moore; Dalley; Agur, 2019). Por outro lado, esta hipótese não apresenta

sustentação uma vez que não houve associação com a variável “zumbido somatossensorial” e que a variável “bruxismo/DTM” se correlacionou de forma negativa com o NMM, contrário do esperado.

O local de ação da lidocaína na via auditiva foi extensamente pesquisado, sendo que alguns autores concluíram que a ação seria periférica (Lyttkens; Larsson; Wästerström, 1984), enquanto outros consideram que a ação seria central (Baguley et al., 2005). Para investigar esta questão, optamos por avaliar apenas uma orelha mesmo nos casos de zumbido bilateral, supondo que um efeito sistêmico deveria gerar mudança do zumbido nas duas orelhas. Nenhum paciente apresentou resposta na orelha contralateral, mesmo os que tiveram resposta na orelha de estudo, sugerindo que a ação deva ocorrer na via auditiva periférica ipsilateral ao lado estudado. Outro dado que suporta esta hipótese é o fato de que, além de não terem apresentado resposta na orelha contralateral, nenhum dos nossos pacientes apresentou sintomas de absorção sistêmica como os encontrados no uso IV (Beecham et al, 2022).

Considerando que exista efeito da lidocaína tópica sobre o zumbido que apenas não conseguiu ser provado neste estudo e que este não seja sistêmico, em qual local a lidocaína poderia estar agindo? Segundo Majumdar, Mason e Gibbin (1983); estudos de farmacocinética mostram que a lidocaína IV é distribuída rapidamente pelo sangue para os tecidos bem vascularizados; portanto o início de ação nestas áreas é quase imediato. A droga é então distribuída para os tecidos menos vascularizados. Imagina-se que no caso da aplicação tópica ocorra o mesmo e, por isso, a medicação atuaria primeiro na membrana timpânica, podendo ou não ser absorvida para a orelha média. Pensando que a medicação pudesse transpassar a membrana timpânica e chegar à orelha média e às janelas, observamos que nenhum dos nossos pacientes descreveu presença de qualquer

tipo de tontura, sendo que um dos efeitos adversos mais frequentes encontrados nos estudos com lidocaína intratimpânica foi vertigem.

Em nosso estudo, além de não terem sido observados efeitos adversos, dois pacientes descreveram sensação de melhora auditiva, independentemente da melhora do zumbido, diferentemente do que se observa na literatura nos casos de aplicação via cavidade timpânica onde pode ocorrer surdez neurosensorial transitória que costuma ser leve e nas baixas frequências (Coles; Thompson; O'Donoghue, 1992).

Por fim, entendemos que os pontos positivos de nosso estudo foram o desenho baseado em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo; a segurança e o baixo custo.

Apesar de não termos encontrado diferença estatisticamente significativa entre a ação da lidocaína em comparação ao placebo sobre o zumbido, acreditamos que novos estudos possam ser realizados com a aplicação de medicações tópicas intra-auriculares devido às respostas positivas encontradas com ambas as substâncias em alguns pacientes. A utilização de lidocaína 10% em formulação manipulada pode ter interferido na absorção da medicação pelo MAE e amostras maiores podem, por exemplo, indicar características da amostra que nos guiem para estudos mais específicos.

8. CONCLUSÃO

8 – CONCLUSÃO

Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre a ação da lidocaína 10% e do placebo sobre a intensidade do zumbido, quando aplicados por via tópica intra-auricular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersson G, Lyttkens L, Hirvelä C, Furmark T, Tillfors M, Fredrikson M. Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol.* 2000 Oct;120(8):967-72. doi: 10.1080/00016480050218717.

Akdogan O, Ozcan I, Ozbek C, Dere H. Tinnitus after cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx.* 2009 Apr;36(2):210-2. doi: 10.1016/j.anl.2008.04.005. Epub 2008 Jul 9.

Baguley DM, Jones S, Wilkins I, Axon PR, Moffat DA. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol Neurotol.* 2005 Mar;26(2):169-76. doi: 10.1097/00129492-200503000-00007. Erratum in: *Otol Neurotol.* 2005 Nov;26(6):1264.

Bárány R. Die Beeinflussung des Ohrensausens durch intranenös injiziert Lokalanästhetika. *Acta Otolaryngol.* 1935;23:201-203.

Beecham GB, Nessel TA, Goyal A. Lidocaine. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539881/>

Besteher B, Gaser C, Ivanšić D, Guntinas-Lichius O, Dobel C, Nenadić I. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101976. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101976. Epub 2019 Aug 7.

Brusis T, Loennecken I. Die Behandlung von Ohrgeräuschen mit der Iontophorese-Lokalanästhesie [Treatment of tinnitus with iontophoresis and local anesthesia]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1985 Jul;64(7):355-8. German. PMID: 4033322.

Bülow M, Best N, Brugger S, Derlien S, Loudovici-Krug D, Lemhöfer C. The effect of lidocaine iontophoresis for the treatment of tinnitus: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Feb;280(2):495-503. doi: 10.1007/s00405-022-07645-8. Epub 2022 Sep 14.

Chamouton, CS, Nakamura HY. Perfil e prevalência de pessoas com zumbido: inquérito em serviço de saúde. *Codas.* 2021 Sep 22;33(6):e20200293. doi: 10.1590/2317-1782/20202020293.

Ciodaro F, Mannella VK, Cammaroto G, Bonanno L, Galletti F, Galletti B. Oral gabapentin and intradermal injection of lidocaine: is there any role in the treatment of moderate/severe tinnitus? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Oct;272(10):2825-30. doi: 10.1007/s00405-014-3304-z. Epub 2014 Sep 28.

Coles RR, Thompson AC, O'Donoghue GM. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992 Jun;17(3):240-2. doi: 10.1111/j.1365-2273.1992.tb01835.x.

Davis A, Refaie AE. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, editor. *Tinnitus Handbook*; San Diego, Calif: Singular Publishing Group; 2000. p. 1-24.

Daves WE. Future prospects for the pharmacologic treatment of tinnitus. *Semin Hear.* 2001;22:89-100.

De Ridder D, Vanneste S, Langguth B, Llinas R. Thalamocortical dysrhythmia: a theoretical update in tinnitus. *Front Neurol.* 2015 Jun 9;6:124. doi: 10.3389/fneur.2015.00124.

den Hartigh J, Hilders CG, Schoemaker RC, Hulshof JH, Cohen AF, Vermeij P. Tinnitus suppression by intravenous lidocaine in relation to its plasma concentration. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 Oct;54(4):415-20. doi: 10.1038/clpt.1993.168.

Dodson KM, Sismanis A. Intratympanic perfusion for the treatment of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 Oct;37(5):991-1000. doi: 10.1016/j.otc.2004.03.003.

Duckert LG, Rees TS. Treatment of tinnitus with intravenous lidocaine: a double-blind randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1983 Oct;91(5):550-5. doi: 10.1177/019459988309100514.

Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosci.* 2004 Nov 27;11:676-82. doi:10.1016/j.tins.2004.08.010

Elzayat S, Ragab S, Eisa M, Amer M, Mandour MF, Mehrnaz M. Evaluation of adding lidocaine to dexamethasone in the intra-tympanic injection for management of tinnitus: a prospective, randomized, controlled double-blinded trial. *Int Tinnitus J.* 2018 Jun 1;22(1):54-59. doi: 10.5935/0946-5448.20180009.

Emmett JR, Shea JJ. Treatment of tinnitus with tocainide hydrochloride. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980 Jul-Aug;88(4):442-6.

Engleson S, Larsson B, Lindquist NG, Lyttkens L, Stahle J. Accumulation of ¹⁴C-lidocaine in the inner ear. Preliminary clinical experience utilizing intravenous lidocaine in the treatment of severe tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 1976 Sep-Oct;82(3-4):297-300. doi: 10.3109/00016487609120910.

Fraga PV, Freitas G. Excipients commonly used in capsules and new perspectives. *Revista Uningá.* 2015 Oct-Dez;46:46-50.

Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Apr;36(2):239-48. doi: 10.1016/s0030-6665(02)00160-3.

Hulshof JH, Vermeij P. The effect of intra-venous lidocaine and several different doses oral tocainide HCl on tinnitus. A dose-finding study. *Acta Otolaryngol.* 1984 Sep-Oct;98(3-4):231-8. doi: 10.3109/00016488409107559.

Jastreboff PJ, Sasaki CT. An animal model of tinnitus: a decade of development. *Am J Otol.* 1994 Jan;15(1):19-27.

Kalcioglu MT, Bayindir T, Erdem T, Ozturan O. Objective evaluation of the effects of intravenous lidocaine on tinnitus. *Hear Res.* 2005 Jan;199(1-2):81-8. doi: 10.1016/j.heares.2004.08.004.

Kallio H, Niskanen ML, Havia M, Neuvonen PJ, Rosenberg PH, Kentala E. I.V. ropivacaine compared with lidocaine for the treatment of tinnitus. *Br J Anaesth.* 2008 Aug;101(2):261-5. doi: 10.1093/bja/aen137. Epub 2008 Jun 2.

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006. p.502.

Laffrée JB, Vermeij P, Hulshof JH. The effect of iontophoresis of lignocaine in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989 Oct;14(5):401-4. doi: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00393.x. PMID: 2684451.

Langguth B, Schecklmann M, Lehner A, Landgrebe M, Poepl TB, Kreuzer PM et al. Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. *Front Syst Neurosci.* 2012 Apr 9;6:15. doi: 10.3389/fnsys.2012.00015.

Levine RA. Somatic modulation appears to be a fundamental attribute of tinnitus. In: Hazell JPW, editor. *Proceedings of the Six International Tinnitus Seminar.* London: The Tinnitus and Hyperacusis Center; 1999:193-197.

Levine RA, Nam EC, Oron Y, Melcher JR. Evidence for a tinnitus subgroup responsive to somatosensory based treatment modalities. *Prog Brain Res.* 2007 166:195-207. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66017-8.

Lloyd LL, Kaplan H. *Audiometric interpretation: a manual on basic audiometry.* Baltimore: University Park Press; 1978;94:16-17.

Lyttkens L, Larsson B, Wästerström SA. Local anaesthetics and tinnitus. Proposed peripheral mechanism of action of lidocaine. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1984;46(1):17-23. doi: 10.1159/000275679.

Majumdar B, Mason SM, Gibbin KP. An electrocochleographic study of the effects of lignocaine on patients with tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1983 Jun;8(3):175-80. doi: 10.1111/j.1365-2273.1983.tb01423.x.

Martins, M.R.F.M., Veiga, F., 2002. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 38, 33–54. <https://doi.org/10.1590/s1516-93322002000100004>

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models.* 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1989. p. 511.

Mehra P, Caiazzo A, Maloney P. Lidocaine toxicity. *Anesth Prog.* 1998 Winter;45(1):38-41.

Michiels S, Ganz Sanchez T, Oron Y, Gilles A, Haider HF, Erlandsson S, et al. Diagnostic criteria for somatosensory tinnitus: a Delphi process and face-to-face meeting to establish consensus. *Trends Hear.* 2018 Jan-Dec;22:2331216518796403. doi: 10.1177/2331216518796403.

Molnár A, Mavrogeni P, Tamás L, Maihoub S. Correlation Between Tinnitus Handicap and Depression and Anxiety Scores. *Ear Nose Throat J.* 2022 Nov 8:1455613221139211. doi: 10.1177/01455613221139211. Epub ahead of print.

Moore KL. *Anatomia orientada para a clínica.* 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 694-695.

Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Anatomia orientada para a clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. Orelha; p. 1428-33.

Murai K, Tyler RS, Harker LA, Stouffer JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol*. 1992 Sep;13(5):454-64.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.

O'Brien DC, Robinson AD, Wang N, Diaz R. Transdermal lidocaine as treatment for chronic subjective tinnitus: A pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2019 May-Jun;40(3):413-417. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.03.009. Epub 2019 Mar 18.

Oiticica J, Bittar RS. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 Mar-Apr;81(2):167-76. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.12.004.

Onishi ET, Coelho CCB, Oiticica J Figueiredo RR, Guimarães RCC, Sanchez TG et al. Tinnitus and sound intolerance: evidence and experience of a Brazilian group. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Mar-Apr;84(2):135-149. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.12.002.

Otsuka K, Pulec JL, Suzuki M. Assessment of intravenous lidocaine for the treatment of subjective tinnitus. *Ear Nose Throat J*. 2003 Oct;82(10):781-4.

Patel R, Barker J, Elshaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 3;21(21):8224. doi: 10.3390/ijms21218224.

Perucca E, Jackson P. A controlled study of the suppression of tinnitus by lidocaine infusion: (relationship of therapeutic effect with serum lidocaine levels). *J Laryngol Otol*. 1985 Jul;99(7):657-61. doi: 10.1017/s0022215100097437.

Podoshin L, Fradis M, David YB. Treatment of tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) 2 per cent through ventilation tubes. *J Laryngol Otol*. 1992 Jul;106(7):603-6. doi: 10.1017/s0022215100120304.

Reyes SA, Salvi RJ, Burkard RF, Coad ML, Wack DS, Galantowicz PJ et al. Brain imaging of the effects of lidocaine on tinnitus. *Hear Res.* 2002 Sep;171(1-2):43-50. doi: 10.1016/s0378-5955(02)00346-5.

Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci.* 2010 Nov 10;30(45):14972-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010.

Sanchez L. The Epidemiology of Tinnitus. *Audiol Med.* 2004;2:8-17.

Sanchez TG. Zumbido: investigação e opções de tratamento. In: Programa de atualização em otorrinolaringologia - PRO-ORL. Porto Alegre: Artmed; 2006. (Ciclo 1, Módulo 2, p. 53-88).

Sanchez TG, Balbani AP, Bittar RS, Bento RF, Câmara J. Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. *Auris Nasus Larynx.* 1999 Oct;26(4):411-7. doi: 10.1016/s0385-8146(99)00020-6.

Sanchez TG, Knobel KA, Ferrari GMS, Batezati SC, Bento RF. Grupo de Apoio a Pessoas com Zumbido (GAPZ): Metodologia, Resultados e Propostas Futuras. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2002;6(4):278-84.

Sanchez TG, Rocha CB. Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: review article. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):1089-94. doi: 10.1590/s1807-59322011000600028.

Savage J, Waddell A. Tinnitus. *BMJ Clin Evid.* 2014 Oct 20;2014:0506.

Savastano M. Lidocaine intradermal injection--a new approach in tinnitus therapy: preliminary report. *Adv Ther.* 2004 Jan-Feb;21(1):13-20. doi: 10.1007/BF02850261.

Seimetz BM, Teixeira AR, Rosito LP, Flores LS, Pappen CH, Dall'igna C. Pitch and Loudness Tinnitus in Individuals with Presbycusis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;20(4):321-326. doi: 10.1055/s-0035-1570311. Epub 2016 Feb 1.

Shea JJ, Harell M. Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. *Laryngoscope*. 1978 Sep;88(9 Pt 1):1477-84. doi: 10.1002/lary.1978.88.9.1477.

Shore SE. Plasticity of somatosensory inputs to the cochlear nucleus--implications for tinnitus. *Hear Res*. 2011 Nov;281(1-2):38-46. doi: 10.1016/j.heares.2011.05.001. Epub 2011 May 18.

Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):150-60. doi: 10.1038/nrneurol.2016.12. Epub 2016 Feb 12.

Shore SE, Wu C. Mechanisms of Noise-Induced Tinnitus: Insights from Cellular Studies. *Neuron*. 2019 Jul 3;103(1):8-20. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.008.

Simonetti P, Oiticica J. Tinnitus Neural Mechanisms and Structural Changes in the Brain: The Contribution of Neuroimaging Research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jul;19(3):259-65. doi: 10.1055/s-0035-1548671. Epub 2015 Mar 30.

Staffen W, Biesinger E, Trinka E, Ladurner G. The effect of lidocaine on chronic tinnitus: a quantitative cerebral perfusion study. *Audiology*. 1999 Jan-Feb;38(1):53-7. doi: 10.3109/00206099909073002.

Torp KD, Metheny E, Simon LV. Lidocaine Toxicity. [Updated 2022 Dec 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482479/>

Trellakis S, Lautermann J, Lehnerdt G. Lidocaine: neurobiological targets and effects on the auditory system. *Prog Brain Res*. 2007;166:303-22. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66028-2.

Ueda S, Aso S, Watanabe Y, Mizukoshi K. Changes in auditory evoked responses during intravenous lidocaine. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993;504:89-93. doi: 10.3109/00016489309128129.

Vanneste S, De Ridder D. Brain areas controlling heart rate variability in tinnitus and tinnitus-related distress. *PLoS One.* 2013;8(3):e59728. doi: 10.1371/journal.pone.0059728. Epub 2013 Mar 22.

Vielsmeier V, Schlee W, Langguth B, Kreuzer PM, Hintschich C, Strohmeier L, Simoes J, Biesinger E. Lidocaine injections to the otic ganglion for the treatment of tinnitus-A pilot study. *Prog Brain Res.* 2021;260:355-366. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.08.006. Epub 2020 Oct 2.

Voute M, Morel V, Pickering G. Topical Lidocaine for Chronic Pain Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Sep 29;15:4091-4103. doi: 10.2147/DDDT.S328228.

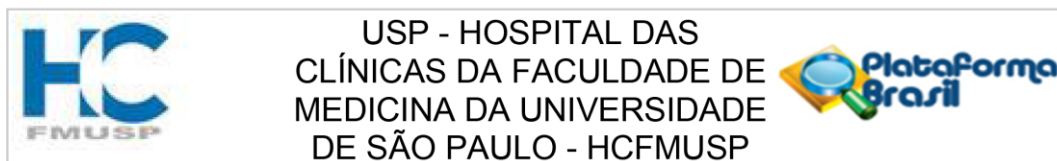
Xylestesin 2% sem vasoconstritor [bula de remédio]. Itapira: Cristália Produtos Químicos Ltda [acesso em 30 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/280/Bula_Xylestesin_s.v_2_carpule_sol.inj_PS.pdf

Xylestesin 10%. Spray [bula de remédio]. Itapira: Cristália Produtos Químicos Ltda [acesso em 30 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/293/Bula_Xylestesin_spray_10_P_S.pdf

Zenner HP, Delb W, Kröner-Herwig B, Jäger B, Peroz I, Hesse G, et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 May;274(5):2079-2091. doi: 10.1007/s00405-016-4401-y. Epub 2016 Dec 19.

APÊNDICE

Apêndice 1: Parecer consubstanciado do CEP, aprovando este projeto em sua forma inicial.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ação da lidocaína tópica intra auricular sobre o zumbido.

Pesquisador: Ricardo Ferreira Bento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34514120.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.188.111

Apresentação do Projeto:

Estudo sobre a ação da lidocaína tópica intraauricular sobre o zumbido.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a ação da lidocaína 10% tópica intra auricular na supressão do zumbido em comparação ao placebo, utilizando-se a variação da intensidade do zumbido antes e após a aplicação das substâncias medida pela Escala Visual Analógica (EVA). E tem como objetivos secundários: Identificar se o subgrupo de pacientes diagnosticados como Zumbido Somatossensorial apresenta resposta diferente em relação aos demais pacientes e comparar os resultados encontrados com o grau de perda auditiva dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é baixo. A aplicação da droga é topica e há pouca absorção sanguínea. Pode haver hipersensibilidade à droga em pacientes predispostos.

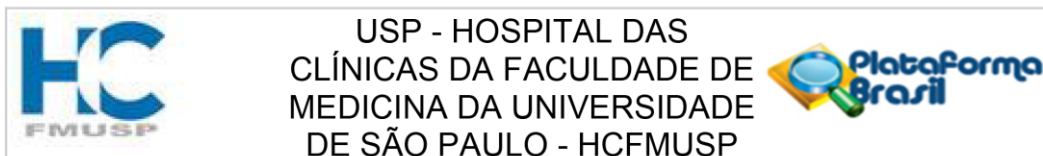
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa é interessante e bem elaborada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Bem elaborado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.188.111

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

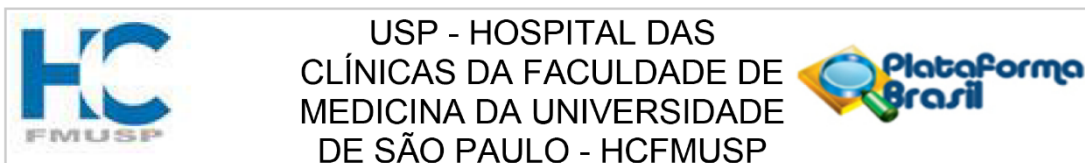
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1480063.pdf	03/07/2020 15:05:30		Aceito
Folha de Rosto	FR_RICARDO.pdf	03/07/2020 15:05:05	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2020.docx	01/07/2020 13:43:20	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	29/06/2020 08:22:01	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	24/04/2020 12:19:21	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	DeclCcustoSPatro.pdf	24/04/2020 12:18:51	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	CCompromisso.pdf	24/04/2020 12:18:16	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	AproDPTO.pdf	24/04/2020 12:16:39	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	DadosDigitais.pdf	24/04/2020 12:15:48	Ricardo Ferreira Bento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.188.111

Necessita Apreciação da CONEP:

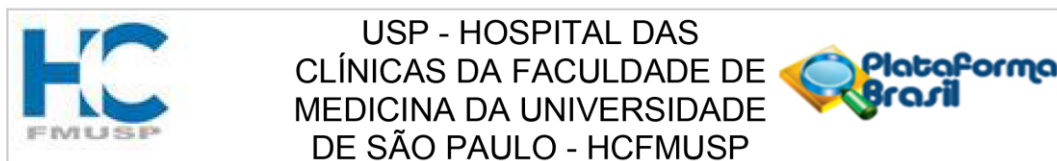
Não

SAO PAULO, 03 de Agosto de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 2: Parecer consubstanciado do CEP aprovando a emenda solicitada após a avaliação da banca de qualificação.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Ação da lidocaína tópica intra auricular sobre o zumbido.

Pesquisador: Ricardo Ferreira Bento

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34514120.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.562.868

Apresentação do Projeto:

Pesquisadora envia emenda após banca de qualificação.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a ação da lidocaína 10% tópica intra auricular na supressão do zumbido em comparação ao placebo, utilizando-se a variação da intensidade do zumbido antes e após a aplicação das substâncias medida pela Escala Visual Analógica (EVA) e pela acufenometria

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados e descritos em parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora envia as seguintes modificações do projeto:

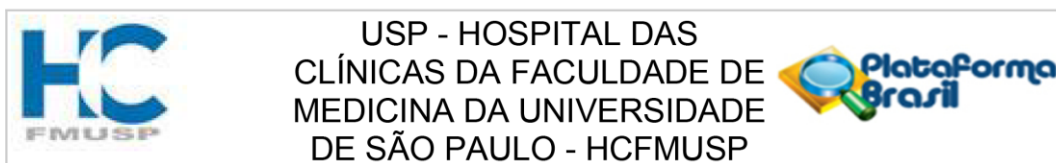
Objetivo: Exclusão dos objetivos secundários e inclusão da hipótese da pesquisa

Metodologia / Procedimentos:

Medidas de avaliação: Inclusão das medidas de acufenometria "intensidade do zumbido" e "nível mínimo de mascaramento" como medidas de avaliação da modificação do zumbido.

Descrição dos procedimentos: excluídos os parágrafos referentes ao zumbido somatossensorial e avaliação audiométrica, uma vez que estes não farão mais parte dos objetivos secundários. Exclusão do parágrafo que explica o Tinnitus handicap inventory, uma vez que este questionário

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.562.868

não será utilizado para mensurar a variação do zumbido relacionada ao objetivo do estudo. Incluído parágrafo sobre a realização da acufenometria.

Metodologia / Cálculo de amostra: a amostra foi recalculada levando-se em conta o novo desvio padrão adotado para escala visual analógica, de 2,6, e perda estimada de 20% dos pacientes. Apesar da acufenometria ter sido inserida como método de avaliação, a EVA foi escolhida para o cálculo de amostra uma vez que é uma das medidas mais utilizadas e consistentes nas pesquisas sobre zumbido. O número de pacientes que serão incluídos no estudo será de 33 indivíduos que serão seus próprios controles.

Motivo: Após apresentação do projeto para a banca de qualificação, observou-se que o desvio padrão da escala visual analógica utilizado para o cálculo da amostra não correspondia ao que era encontrado na maioria dos estudos sobre zumbido, sendo sugerida a modificação.

Metodologia / Recrutamento dos pacientes: pacientes que já consultaram no ambulatório de zumbido do Centro Diagnóstico em Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São, serão convidados a participar do estudo e o contato será via telefone.

Metodologia/ critérios de exclusão: inclusão do item: "ter iniciado qualquer tratamento direcionado ao zumbido nos últimos 03 (três) meses".

Metodologia/ Análise dos dados: excluídos parágrafos relacionados à análise da variação do zumbido em relação ao zumbido somatossensorial e ao nível auditivo, uma vez que estes tópicos foram excluídos dos objetivos.

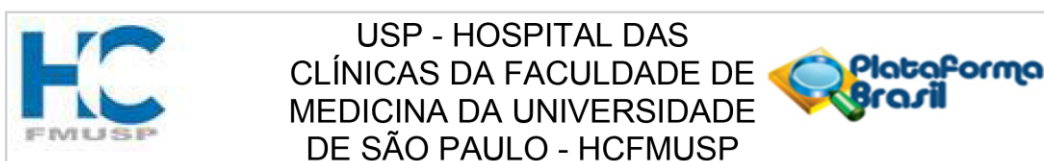
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídas orientações sobre a realização da audiometria e acufenometria, bem como contato telefônico de emergência para caso de possíveis efeitos colaterais tardios relacionados à lidocaína.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem necessidade de adequação.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.562.868

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1963056_E1.pdf	21/06/2022 09:37:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	21/06/2022 09:14:44	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	ANEXOII_EVA.doc	21/06/2022 09:14:07	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	ANEXOI_Protocolo_investigacao_zumbido.doc	21/06/2022 09:13:35	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Emenda.doc	21/06/2022 09:10:50	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	Carta_comite_de_Etica.doc	21/06/2022 09:10:23	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	EMENDA_Tatiane.doc	21/06/2022 09:08:33	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Folha de Rosto	FR_RICARDO.pdf	03/07/2020 15:05:05	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	DeclCustoSPatro.pdf	24/04/2020 12:18:51	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	CCompromisso.pdf	24/04/2020 12:18:16	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	AproDPTO.pdf	24/04/2020 12:16:39	Ricardo Ferreira Bento	Aceito
Outros	DadosDigitais.pdf	24/04/2020 12:15:48	Ricardo Ferreira Bento	Aceito

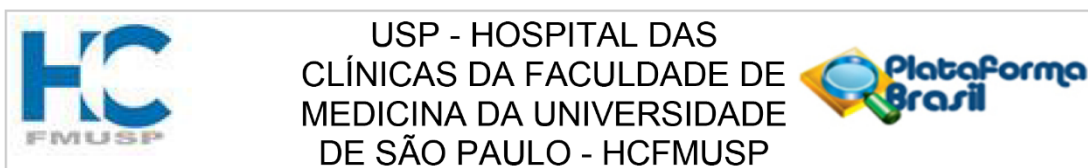
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.562.868

SAO PAULO, 04 de Agosto de 2022

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – Ação da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido.

Pesquisador principal – Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento

Departamento/Instituto – Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Disciplina de Otorrinolaringologia

Convidamos o senhor (a) a participar da pesquisa que irá avaliar a ação da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido.

O objetivo deste estudo é avaliar o que ocorre com o zumbido quando o ouvido externo e a membrana timpânica são anestesiados com lidocaína tópica 10%.

O zumbido é um som percebido nos ouvidos ou na cabeça sem que haja uma fonte sonora externa, ou seja, a pessoa percebe um som que não existe no meio ambiente. Existem várias causas de zumbido e, portanto, várias formas de tratamento.

A lidocaína é um anestésico de superfície, possuindo grande poder de penetração nos tecidos e grande margem de segurança. Ela pode ser usada de forma tópica, através de pomadas ou spray, ou de forma sistêmica, através de injeções. Algumas gotas de uso otológico para tratamento de otite, contém lidocaína para auxiliar no tratamento da dor. A anestesia ocorre normalmente dentro de 1 a 3 minutos e persiste por aproximadamente 10 a 15 minutos.

Vários estudos demonstram que a lidocaína injetada na veia, pode reduzir a intensidade do zumbido por um curto período. Alguns pacientes que aplicaram gotas otológicas contendo lidocaína na orelha externa para o tratamento da otite observaram redução da intensidade do zumbido. Como a via tópica permite uma aplicação mais fácil e segura em relação a via injetável, este estudo utilizará a aplicação de lidocaína 10% em forma de gotas, aplicadas na orelha externa, e avaliará sua ação sobre a percepção do zumbido através da modificação da nota de intensidade do mesmo dada pelo participante na Escala Visual Analógica (EVA).

O senhor (a) poderá participar desta pesquisa se for do seu interesse e se apresentar zumbido contínuo, percebido em uma ou nas duas orelhas, independentemente do tempo ou da intensidade e não houver perfuração de membrana timpânica, infecção nos ouvidos, alergia à lidocaína ou arritmia cardíaca.

A avaliação consiste na realização do exame de audiometria e de acufenometria, em dar uma nota para o seu zumbido numa escala que varia de zero a dez pontos e na aplicação de duas substâncias, uma de cada vez e com intervalo de 15 dias, em um dos seus ouvidos.

A audiometria será realizada na primeira avaliação e consiste num exame realizado numa cabine acústica, com fones de ouvidos específicos onde são apresentados estímulos sonoros para verificar se há perda auditiva. A acufenometria será realizada é um exame, também realizado em cabine acústica e com fones de ouvidos, onde serão apresentados sons com o objetivo de determinar, de forma comparativa, o volume do seu zumbido. Este exame será realizado imediatamente antes e após a aplicação de cada substância.

Em relação à aplicação das substâncias, em uma das aplicações será utilizada lidocaína 10% que preencherá todo o conduto auditivo externo do lado em que o zumbido for mais incômodo. A outra substância a ser aplicada será água destilada sem lidocaína, na mesma quantidade. O Sr.(a), permanecerá deitado de lado, com a orelha a ser testada virada para cima e as substâncias ficarão dentro da sua orelha por 5 minutos. Após este tempo o líquido será retirado do ouvido e seu efeito sobre o zumbido será observado. As aplicações serão realizadas sempre pelo mesmo profissional, no Centro de Atendimento em Otorrinolaringologia do HCFMUSP. O estudo será duplamente cegado, isto quer dizer que nem o profissional que estiver aplicando nem o Sr.(a) saberão qual substância será aplicada primeiro, isto é muito importante para evitar que outros fatores influenciem a resposta da percepção do zumbido. Em alguns casos poderá ser necessária uma aplicação única ou mais de duas aplicações, neste caso sendo realizada em casa, não acarretando maior número de consultas.

Espera-se que os riscos relacionados a aplicação da lidocaína tópica sejam baixos, uma vez que a absorção para a corrente sanguínea deve ser nula ou muito pequena. Você não deverá participar do estudo caso já tenha apresentado alguma reação relacionada ao uso de lidocaína. Estudos que utilizaram gotas otológicas que continham lidocaína demonstraram que ela proporciona uma eficaz analgesia local, sendo praticamente desprovida de ação irritante sobre os tecidos, principalmente quando o uso é isolado e o contato ocorre por pouco tempo.

Efeitos adversos relacionados à absorção para a corrente sanguínea não são esperados e poderiam incluir: formigamento em volta da boca, dormência da língua, tonturas, hipersensibilidade auditiva, distúrbios visuais, tremores convulsões, queda da pressão, diminuição dos batimentos cardíacos, arritmia. Em caso de ocorrência de algum efeito adverso relacionado a aplicação da medicação o Sr.(a) poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável pelo estudo através do número (11)98700-0260.

Esta pesquisa não influenciará no seu tratamento, não traz malefícios nem benefícios, porém é muito importante para que possamos pesquisar novas formas de tratamento do zumbido.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Para participar desta pesquisa o senhor (a) deverá comparecer ao Centro de Atendimento em Otorrinolaringologia do HCFMUSP em, pelo menos, dois dias diferentes. Na primeira consulta será feita a

entrevista, o exame físico otorrinolaringológico, o Sr. (a) dará uma nota para o volume do seu zumbido que irá variar de zero a dez (sendo nota zero a ausência de zumbido e nota 10 dez o máximo de volume) e será feita a primeira aplicação. Após 5 minutos a medicação será retirada e o Sr.(a) dará novamente uma nota para a intensidade do zumbido.

Após quinze dias, será feita a segunda aplicação e novamente o Sr.(a) dará nota para a intensidade do zumbido antes e após a aplicação da substância.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, assim como deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

O sigilo de suas informações é garantido. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo feito em duas vias sendo que uma ficará com o senhor (a) e outro ficará com a médica que está realizando a pesquisa.

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

É garantido ao paciente participante desta pesquisa a indenização por eventuais danos decorrentes da mesma.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 155 6º andar bloco 6 (ambulatório de Otorrinolaringologia do HCFMUSP* – Telefone (11) 3081.2012, e-mail: tati_vacaro@hotmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Ação da lidocaína tópica intra-auricular sobre o zumbido”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Ricardo Ferreira Bento) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Tatiane Vacaro Campos) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Data ____/____/____

Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Apêndice 4: Limiares audiológicos de 250Hz a 16kHz para cada paciente, em ambas as orelhas

Paciente	Limiar 250 Hz OD	Limiar 250 Hz OE	Limiar 500 Hz OD	Limiar 500 Hz OE	Limiar 1 kHz OD	Limiar 1 kHz OE	Limiar 2 kHz OD	Limiar 2 kHz OE	Limiar 3 kHz OD	Limiar 3 kHz OE	Limiar 4 kHz OD	Limiar 4 kHz OE	Limiar 6 kHz OD	Limiar 6 kHz OE
1	5	100	10	100	15	100	10	100	25	100	30	100	30	100
2	10	10	10	10	5	5	10	5	10	10	10	20	20	25
3	10	10	10	5	10	5	5	0	25	20	35	35	40	15
4	5	5	5	5	10	5	5	5	5	5	10	15	25	20
5	20	20	20	20	15	15	15	15	15	15	15	15	20	15
6	15	20	15	20	15	25	15	25	15	30	25	40	30	45
7	15	10	15	15	15	15	15	20	20	20	20	20	70	60
8	20	15	15	15	10	10	30	20	35	25	35	35	45	35
9	15	10	15	10	25	15	30	25	35	45	35	45	50	45
10	15	10	15	15	15	10	15	20	25	20	25	15	45	30
11	15	10	15	20	20	25	20	30	20	45	25	50	40	60
12	5	5	5	5	0	0	0	0	10	10	15	15	15	10
13	10	10	15	10	15	5	30	25	35	35	45	40	60	65
14	5	5	5	5	10	5	15	15	15	20	30	30	25	40
15	5	5	5	5	5	5	5	10	5	15	15	25	15	25
16	60	15	60	15	60	10	45	20	40	25	45	30	50	20
17	20	20	30	25	35	30	45	55	60	60	65	65	65	60
18	15	65	15	65	15	65	25	65	30	75	35	85	45	110
19	5	5	15	15	15	15	10	10	25	15	30	20	35	25
20	20	20	15	15	15	20	30	35	40	45	50	55	45	35
21	5	5	10	10	10	10	5	5	10	5	15	10	35	50
22	5	5	5	5	5	5	10	10	20	55	55	60	55	70
23	0	5	5	5	5	5	10	5	20	20	35	40	55	35
24	20	30	30	35	35	55	25	40	30	65	65	65	60	70
25	5	5	5	0	5	0	10	0	10	10	14	10	15	15
26	20	50	20	50	20	50	25	40	25	25	35	20	40	30
27	15	15	15	15	10	15	5	10	20	10	25	20	35	25
28	35	30	40	25	35	25	35	30	45	50	50	55	60	60
29	55	40	60	55	55	60	70	65	65	65	70	75	75	75
30	10	5	5	5	0	5	5	0	10	5	10	5	15	10
31	20	10	25	10	35	20	35	30	35	40	40	40	50	60
32	5	0	5	0	5	0	0	5	10	5	15	5	15	5

Continua

Paciente	Limiar 8 kHz OD	Limiar 8 kHz OE	Limiar 9 kHz OD	Limiar 9 kHz OE	Limiar 10 kHz OD	Limiar 10 kHz OE	Limiar 11200 Hz OD	Limiar 11200 Hz OE	Limiar 12500 Hz OD	Limiar 12500 Hz OE	Limiar 14k Hz OD	Limiar 14k Hz OE	Limiar 16k Hz OD	Limiar 16k Hz OE
1	25	100	15	100	15	100	30	100	40	100	100	100	100	100
2	25	25	15	25	20	30	20	45	20	35	25	45	50	130
3	25	25	20	40	25	35	40	55	60	65	60	50	45	50
4	35	30	30	30	40	35	45	45	60	55	130	60	130	50
5	15	15	15	5	15	5	15	5	20	5	30	25	35	35
6	40	55	45	50	45	55	45	55	50	55	45	45	35	40
7	70	70	70	70	75	70	80	75	75	75	100	100	100	100
8	35	40	45	40	65	55	70	70	80	75	100	100	100	100
9	40	55	45	55	60	65	80	80	90	75	100	100	100	100
10	45	30	50	35	50	45	70	55	70	65	100	100	100	100
11	55	75	75	80	85	85	85	85	100	100	100	100	100	100
12	15	15	10	20	10	30	5	35	10	45	30	40	35	45
13	65	70	60	55	65	55	65	70	65	65	100	50	50	100
14	35	45	30	55	35	65	40	70	60	80	100	100	100	100
15	30	35	25	30	25	40	30	60	45	70	60	100	50	100
16	45	25	45	10	45	10	55	45	65	45	55	50	50	40
17	75	85	80	90	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100
18	50	100	45	100	50	100	75	100	100	100	100	100	100	100
19	50	20	50	15	50	10	60	20	75	30	100	35	100	100
20	40	35	40	25	45	35	45	55	55	55	50	50	45	40
21	55	60	60	65	65	65	70	70	70	80	55	60	40	50
22	50	65	40	55	40	45	50	50	50	50	45	40	45	40
23	80	40	25	25	20	15	15	10	30	15	25	20	35	30
24	50	80	55	75	65	75	65	80	100	80	100	100	100	100
25	20	20	20	25	20	25	25	35	30	45	30	50	100	100
26	50	30	45	30	45	45	55	60	55	65	45	45	40	35
27	40	45	40	45	60	65	70	75	80	75	100	55	100	100
28	65	65	60	65	70	70	85	80	100	100	100	100	100	100
29	70	70	70	65	70	70	100	100	100	100	100	100	100	100
30	5	10	5	5	10	0	0	0	0	-5	-5	-5	-6	-10
31	55	65	60	60	60	65	60	70	65	80	55	130	50	130
32	15	10	5	-5	0	0	5	10	0	5	-5	-5	-5	-5

Conclusão

Apêndice 5: Tinnitus Handicap Inventory (THI)

TINNITUS HANDCAP INVENTORY (THI)			
QUESTÕES:	SIM (=4)	ÀS VEZES (=2)	NÃO (=0)
F1. Devido ao seu zumbido é difícil se concentrar?			
F2. O volume (intensidade) do seu zumbido faz com que seja difícil escutar as pessoas?			
E3. O seu zumbido deixa você nervoso?			
F4. O seu zumbido deixa você confuso?			
C5. Devido ao seu zumbido, você se sente desesperado?			
E6. Você se queixa muito do seu zumbido?			
F7. Devido ao seu zumbido, você tem dificuldade para pegar no sono à noite?			
C8. Você sente como se não pudesse se livrar do seu zumbido?			
F9. O seu zumbido interfere na sua capacidade de aproveitar atividades sociais (tais como sair para jantar, ir ao cinema)?			
E10. Devido ao seu zumbido, você se sente frustrado?			
C11. Devido ao seu zumbido, você pensa que tem uma doença grave?			
F12. O seu zumbido torna difícil aproveitar a vida?			
F13. O seu zumbido interfere nas suas tarefas no serviço e em casa?			
E14. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente irritado?			
F15. Devido ao seu zumbido, você acha difícil ler?			
E16. O seu zumbido deixa você chateado?			
E17. Você sente que o seu zumbido atrapalha o seu relacionamento com a sua família e amigos?			

Continua

F18. Você acha difícil tirar a sua atenção do zumbido e se concentrar em outra coisa?			
C19. Você sente que não tem controle sobre o seu zumbido?			
F20. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente cansado?			
E21. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente deprimido?			
E22. O seu zumbido faz com que você sinta ansioso?			
C23. Você sente que não pode mais suportar o seu zumbido?			
F24. O seu zumbido piora quando você está estressado?			
E25. O seu zumbido faz com que você se sinta inseguro?			
FUNCIONAL (F) =			
EMOCIONAL (E) =			
CATASTRÓFICO (C) =			
TOTAL GERAL =			
1. DESPREZÍVEL (0-16) = somente percebido em ambientes silenciosos.	GRAU 1		
2. LEVE (18-36) = facilmente mascarado por ruídos ambientais e facilmente esquecido com as atividades diárias.	GRAU 2		
3. MODERADO (38-56) = percebido na presença de ruído de fundo, embora atividades diárias ainda possam ser realizadas.	GRAU 3		
4. SEVERO (58-76) = quase sempre percebido, leva a distúrbios nos padrões de sono e pode interferir com as atividades diárias.	GRAU 4		
5. CATASTRÓFICO (78-100) = sempre percebido, distúrbios nos padrões de sono, dificuldade para realizar qualquer atividade.	GRAU 5		

Conclusão

ANEXOS

Anexo 1: Tabela com o resumo de todos os artigos utilizados na revisão de literatura em relação à ação da lidocaína sobre o zumbido.

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVO	IMPLEMENTAÇÃO DA LIDOCAÍNA	TRATAMENTO DO GRUPO CONTROLE	MEDIDAS ANALISADAS	RESULTADOS
Majumdar et al., 1983.	EC, controlado por placebo, paciente cego para o controle.	n = 20 S = 15 f; 5 m I = 20 a 65	Avaliar se a lidocaína teria alguma ação na cóclea ou VII par.	Lidocaína 1,5mg/kg IV, durante 4 min.	Solução salina IV.	EcoG extra timpânica durante e após a aplicação PS/PA e MC. Variação do zumbido: 100% = zumbido pré aplicação; 0% = ausência de zumbido pós aplicação.	Mais de 20% de sensação de melhora do zumbido em 65% dos casos e 15% dos controles. Redução expressiva da componente PS/N1 em 17 pacientes após 7 min de injeção de lidocaína. Não houve associação entre a sensação de percepção do zumbido e a redução da componente PS/N1.
Duckert and Rees, 1983.	ECR, duplo cego, controlado por placebo.	n = 50 S = não descrito I = 9 a 65	Avaliar a relação da lidocaína IV com a melhora do zumbido.	Lidocaína 100mg IV, durante 3 min.	Solução salina IV.	EVA (1-10) pré aplicação. Audiometria e <i>tinnitus match</i> imediatamente antes e após. Modificação do zumbido numa escala entre 100% positiva e 100% negativa.	Melhora do zumbido em 40% dos casos e 20% dos controles. Piora do zumbido em 30% dos casos e 0% dos controles. Sensação de melhora auditiva sem mudança audiométrica em 5 pacientes.
Perucca and Jackson, 1985.	ECR, controlado por placebo.	n = 4 S = 4f I = 34 a 70	Avaliar a relação dos níveis plasmáticos da lidocaína com a melhora do zumbido.	Injeções em doses variáveis de lidocaína (máximo de 4mg/min), randomizadas em relação a ordem e ao intervalo, por 3 horas.	NaCl.	Concentrações plasmáticas da lidocaína medidas em intervalos de 10 a 20 min. EVA (100mm) pré aplicação e a cada 10 min.	Melhora significativa em todos os pacientes, supressão total em 2. Melhores respostas com doses acima de 1µg/ml. Dose máxima foi de 3µg/ml, sem efeitos colaterais.
Den Hartigh et al., 1993.	ECR, crossover, duplo cego, controlado por placebo.	n = 10 (9 pacientes foram utilizados para a análise)	Investigar a concentração plasmática efetiva de lidocaína para o tratamento do zumbido.	Lidocaína IV em bomba de infusão programada para chegar a uma concentração de 1,5 µg/ml em 15min e manter	Solução salina.	Determinação das concentrações plasmáticas de lidocaína a cada 15min, entre 0 min e 135min, além da medida final em 195min.	Supressão total ou a níveis não incômodos – n = 5 Diminuição discreta – n = 2 Piora – n = 1

Continua

		S = 3f; 7m I = 48 (36 a 68)		nesta concentração por 1h conforme o <i>clearance</i> individual, calculado em estudo prévio.		Intensidade do zumbido medido pela EVA (régua de 15cm) nos mesmos tempos das coletas de sangue e 24h após. Classificação entre zumbido incômodo e não incômodo, nos mesmos tempos.	Sem efeito – n = 1 Efeito com placebo – n = 0 Efeitos colaterais – n = 3 (concentração acima de 2µg/ml). Respostas iniciaram em torno de 30min com níveis plasmáticos que variaram de 1.95 ± 0.55 µg/ml.
Otsuka et al., 2003.	Estudo transversal.	n = 117 orelhas (103 pacientes) S = não informado I = 55 (23 a 83)	Avaliar as características individuais dos pacientes relacionadas a melhora do zumbido após aplicação de lidocaína IV.	Lidocaína IV aplicada durante 3 min. De 1977 a 1984 – dose de 60mg. De 1985 a 2001 – dose de 100mg.	Sem grupo controle.	Classificação da intensidade do zumbido 5 min após lidocaína em: Ausente, redução, inalterado ou piora. Relação da ação da lidocaína com: etiologia, dose de lidocaína, <i>pitch</i> , perda auditiva, idade, intensidade e duração do zumbido.	Supressão total = 30.8% Melhora = 40.2 % Inalterado = 22.2 % Piora = 6.8% A relação foi estatisticamente significativa com: presbiacusia, <i>pitch</i> ≤ 4.000Hz, perda auditiva ≥ 40dB e idade igual ou maior que 60 anos. A dose de 100mg foi superior na supressão total do zumbido.
Kalcioglu et al., 2005.	Ensaio clínico.	n = 30 S = 17 f; 13 m I = 38 (20 a 50)	Avaliar o efeito da lidocaína em pacientes com zumbido.	Lidocaína 1,5mg/Kg em 30 min.	Sem grupo controle.	Escala de escore de zumbido (Ohsaki et al., 1998) 1º dia, 1ª semana e 1º mês após lidocaína. EOAE e EOAPD– antes da injeção, 25min e um dia após a injeção.	Supressão total – 13.3%. Melhora - 10%. Inalterado – 76,7%. Escore de zumbido nos tempos pré aplicação, 1º dia, 1ª semana e 1º mês após: Grupo “respondedores”: 5, 3,5, 4 e 5 Grupo “não respondedores”: 5, não avaliado, 5 e não avaliado.

Continuação

							Não houve mudança nas EOAE. Mudanças nas amplitudes e latências das EOAPD nos dois grupos sem diferença entre eles.
Kallio et al., 2008.	ECR, crossover, duplo cego.	n = 20 S = 9f; 11m I = 47 (28 a 66) 19 finalizaram	Comparar a ação da ropivacaína com a da lidocaína no tratamento do zumbido.	Ropivacaína ou lidocaína, 1,5mg. Crossover com intervalo de 2 a 3 meses.	Sem grupo controle.	THI e EVA (antes da injeção; 4h após; nos dias 1, 3 e 5, e semanalmente até 4 semanas após. Concentração plasmática das substâncias (antes da aplicação, em 15min e 30min após início da aplicação e aos 30 e 60 min após o término.	Melhora do zumbido ≥ 50% na EVA imediatamente após aplicação em 5 pacientes com ropivacaína 1 com lidocaína. Melhora de ≥ 50% após uma hora de aplicação em dois pacientes com ropivacaína. Diferença estatisticamente significativa entre as duas substâncias apenas no tempo 1h após aplicação.
Engleson et al., 1976.	Estudo experimental e ensaio clínico.	n = 8 (descrito apenas para o ensaio clínico em humanos).	Descrever os achados dos estudos experimentais e clínicos, realizados para investigar os possíveis mecanismos de ação na orelha interna da lidocaína IV usada como tratamento do zumbido. Descrever os resultados sobre toxicidade da lidocaína. Ensaio clínico em humanos: avaliar a ação da lidocaína IV seriada na intensidade do zumbido.	Estudos experimentais: 1: comparação da afinidade da lidocaína pela melanina de olho bovino em relação à canamicina, à cloroquina, à estreptomina e ao ácido salicílico. 2: Avaliação da presença de lidocaína marcada com C ¹⁴ em tecidos portadores de	Ausência de grupo controle no EC com humanos.	Estudos experimentais: 1-In vitro Melanina de olho bovino. 2- Autoradiografia seriadas, 5min até 28 dias após injeção de lidocaína IV. Estudo observacional em humanos: avaliação de efeitos colaterais locais ou auditivos em pacientes submetidos a anestesia com lidocaína entre 1000mg e 1500 mg Ensaio clínico em humanos: descrição da redução do zumbido pelos participantes.	Estudos experimentais: Presença de lidocaína marcada com C ¹⁴ no modíolo e ausência na estria vascular. Estudo in vitro: lidocaína possui menor afinidade à melanina do que a canamicina e cloroquina. Resultado do ensaio clínico em humanos: Ausência de resposta – n = 2 Supressão total do zumbido – n = 6 Tempo de supressão total do zumbido variou de 2 a 5 min até alguns dias. Em dois pacientes a melhora manteve-se considerável até 2 meses.

Continuação

				melanina após injeção de lidocaína em ratos pigmentados.			
				Estudo observacional em humanos sobre toxicidade.			
				Ensaio clínico em humanos: lidocaína seriada com doses variando de 0,5 a 2,0mg/Kg, 10 vezes ao dia por 5 dias.			
Lytkens et al., 1984.	EC, crossover, duplo cego.	n = 9 (só descrito para o ensaio clínico)	Avaliar o modo e local de ação da lidocaína IV em pacientes com zumbido, através da comparação com seu derivado QX-572.	Parte 1 – ligação do QX-572 in vivo e in vitro: In vivo: QX-572 intraperitoneal em ratos jovens e adultos, albinos e pigmentados. In vitro: aplicação de solução com QX-572 em pigmento de olho bovino. Parte 2 – avaliação clínica do QX-572 em	NaCl 0,9% no estudo clínico.	Parte 1: In vivo: Afinidade da substância à melanina nos tempos 20min, 1h, 4h, 1d, 4d e 14 dias. In vitro: análise da concentração de impregnação da substância ao pigmento através de espectrofotometria. Parte 2: Dia 1: Lidocaína IV – 100mg de 3 a 5 minutos em 9 pacientes.	Parte 1: In vivo: presença de QX-572 na orelha interna e presença mínima e tardia no cérebro em todos os grupos mais acentuadas nos ratos pigmentados. Lidocaína – intensa concentração cerebral (*Dados referentes à lidocaína coletados de estudos prévios) In vitro: Taxa de concentração do QX-572 à melanina de 56% X 12% da lidocaína (*). Parte 2: 6 pacientes responderam tanto à lidocaína quanto ao QX-572, 3 não responderam a nenhuma das substâncias e nenhum respondeu ao placebo.

Continuação

				pacientes com zumbido severo.		Dia 2: QX-572 IV – 8mg/Kg em 30 min em 5 pacientes e NaCl 0,9% em 4 pacientes.	
Ueda et al., 1993.	EC.	n = 21 (EcoG = 20 BERA = 14 Ambos = 13) S = 12f; 9m I = 53,7 (13 a 77)	Investigar o sítio de ação da lidocaína utilizando a EcoG e o PEATE com tone burst em humanos.	Lidocaína 1mg/Kg diluído em glicose 20% - IV em 1 min.	Sem grupo controle.	Loudness pré – escala de 0 a 10. Loudness pós – escala de melhora de 0 a 11 (0 = supressão total, 1-7 = melhora, 8-10 = inalterado, 11 = piora). EcoG = amplitude do PA e PS, razão PS/PA, latência do PA pré e pós. PEATE – latência das ondas I, III, V e intervalos interpicos pré e pós.	Loudness: Abolição total 11, melhora 6, não mudou 2, piora 2. EcoG: Prolongamento da latência do PA. BERA: Aumento da latência das ondas III e V por cerca de 10min e da onda I por cerca de 4min.
Baguley et al., 2005.	ECR, duplo cego, crossover.	n = 16 S = 4f; 12m I = 58 ± 8.6	Avaliar se há um efeito inibitório da lidocaína sobre o zumbido de pacientes submetidos a ressecção translabiríntica de Scwannoma vestibular.	Lidocaína IV 1.5ml/kg durante 5 min.	Solução salina.	EVA (0-100) da intensidade, do <i>pitch</i> e do grau de desconforto pré e pós (imediate e 20min).	Melhora 12, piora 2, inalterado em 2. Diferença estatisticamente significativa entre lidocaína e placebo nas 3 medidas em 5 min, e sem diferença em 20min.
Staffen, 1999.	Relato de caso.	n = 1	Observar a perfusão cerebral de uma paciente com supressão total do zumbido após injeção de lidocaína.	Lidocaína IV – 800mg em 250ml de NaCl 0,9%. Tomografia com emissão de pósitrons.	Controle – paciente sem zumbido.	Fluxo sanguíneo cerebral medido por SPECT com xenônio inalatório em condição de repouso pré aplicação e pós aplicação de lidocaína IV.	Caso: Estado de descanso: fluxo sanguíneo aumentado tanto em córtex auditivo E quanto D, maior no D. Redução do fluxo sanguíneo global e redução mais acentuada do fluxo no córtex auditivo direito, desaparecendo a diferença que existia entre córtex E-D antes da aplicação da lidocaína. Controle:

Continuação

Não houve mudança do fluxo sanguíneo nem global, nem regional.

Anderson et al., 2000.	Relato de caso.	n = 1	Demonstrar as variações do fluxo sanguíneo cerebral após a redução do zumbido induzida por lidocaína IV.	Lidocaína IV, 75mg, aplicação lenta durante 5 min.	Sem controle.	Variação do fluxo sanguíneo cerebral após redução do zumbido PET Scans: 2 scans – em repouso prestando atenção ao zumbido 2 scans – logo após a aplicação da lidocaína e redução do zumbido 2 scans – no dia seguinte após retorno do zumbido ao nível basal 1 scan – após exposição sonora acidental durante o estudo	Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional no córtex parieto-temporal E (Brodmann 39, 41, 42, 21 e 22) e para-límbico frontal D (Brodmann 47, 49 e 15).
Reyes et al., 2002.	EC, controlado por placebo, único cego.		Mapear as mudanças nas atividades neurais relacionadas à lidocaína, diferenciando as mudanças relacionadas à redução do zumbido ou aos efeitos colaterais da lidocaína.	Lidocaína 1,5mg/Kg IV.	Controles sem zumbido – n = 3 Controle em relação à droga: Dextrose 5%. Controle em relação aos efeitos colaterais: separação entre	Scans: Em repouso. Logo após placebo. Logo após lidocaína.	Diminuição do fluxo cerebral no córtex de associação auditivo nos casos de redução do zumbido e aumento do fluxo nesta mesma área nos casos de piora. Mudança do fluxo cerebral relacionado à ação da lidocaína não associada ao zumbido: Aumento do fluxo na ponte, no mesencéfalo nos gânglios da base e no tálamo. Diminuição do fluxo na fissura de Rolando.

Continuação

					pacientes com melhora do zumbido e sem efeitos colaterais,		
					pacientes sem melhora do zumbido e sem efeitos colaterais, e		
					pacientes com piora do zumbido.		
Sanchez et al., 1999.	EC.	<p>Lidocaína:</p> <p>n = 50</p> <p>S = 28f; 20m</p> <p>I = 50,94 (28 a 78)</p> <p>Carbamazepina:</p> <p>n = 34 dos 38 pacientes que apresentaram melhora com a lidocaína.</p>	<p>a) analisar o efeito da lidocaína IV em paciente com zumbido intratável, buscando identificar associação entre a resposta e características do zumbido.</p> <p>b) avaliar o efeito da carbamazepina nos pacientes que apresentaram melhora no teste com lidocaína.</p>	<p>Cloridrato de lidocaína 2%</p> <p>1mg/Kg IV em 3 min.</p> <p>Carbamazepina 50mg a 600mg por 3 meses.</p>	Sem grupo controle.	<p>Lidocaína: abolição, melhora significativa, melhora parcial, inalterado ou piora.</p> <p>Carbamazepina: abolição, melhora significativa, inalterado ou não finalizou estudo.</p> <p>Características do zumbido:</p> <p>tempo de zumbido, localização, número de zumbidos e etiologia.</p>	<p>Teste de lidocaína: resposta positiva (abolição, melhora significativa ou melhora parcial) – 76%.</p> <p>Associação estatisticamente significativa entre a resposta ao teste de lidocaína e zumbido bilateral.</p> <p>Carbamazepina:</p> <p>Melhora: 50%</p> <p>Inalterado: 29.4%</p> <p>Piora: 5,8%</p> <p>Interromperam por efeitos adversos: 14,7%</p>
Coles et al., 1994.	EC.	n = 6 (de 7 pacientes que não	Estudar a ação da lidocaína intratimpânica na redução da intensidade do zumbido.	Lidocaína 2% intratimpânica, 1ml.	Sem grupo controle.	Informação do paciente sobre melhora ou piora.	Abolição n = 1 (por uma semana); sem resposta n = 2; piora discreta n = 1, piora acentuada n = 1.

Continuação

			responderam à dexametasona prévia)				Tontura intensa em 5 pacientes.
			S = 2f; 3m				
			I = 44 a 68 (52,4)				
Podoshin et al., 1992.	EC.	n = 52 S = 16f; 36m I = 54 (31 – 70)	Avaliar a ação da lidocaína intratimpânica sequencial sobre o zumbido.	Lidocaína 2%, 1ml intratimpânica (miringotomia com tubo de ventilação).	n = 7 (casos de zumbido bilateral onde um lado era o controle). Solução salina estéril, 1ml.	5 sessões de aplicação de lidocaína intratimpânica. Em todas as sessões: Avaliação subjetiva Avaliação audiológica: PTA e SRT Avaliação psicoacústica do zumbido: <i>pitch</i> e <i>loudness</i>	Melhora subjetiva em 9 pacientes sem melhora das medidas objetivas do zumbido. Todos apresentaram vertigem que durou de 4 a 6 horas após a primeira sessão – sintomas foram ficando menos intensos nas sessões seguintes. Melhora só ocorreu após a terceira sessão. Pacientes com zumbido bilateral (n=4) – todos apresentaram melhora no lado da lidocaína e não houve reposta no lado do placebo. Apenas os 9 pacientes que apresentaram melhora completaram as 5 sessões.
Savastano, 2004.	EC, paciente duplo cego nos casos bilaterais.	n = 68 S = 46%f; 54% I = 48 (21 a 68) Grupo A: zumbido menor que 10dB Grupo B: zumbido maior que 10 dB.	Avaliar se a aplicação da lidocaína intradérmica proporcionaria a mesma ação sobre o zumbido, com menores efeitos adversos do que a aplicação intratimpânica.	Injeção intradérmica de 40mg de lidocaína diluída em 1ml de solução salina Local: paredes anterior, posterior, superior e inferior do MAE.	n = 20 Solução salina, 1 ml.	Grau de desconforto do zumbido medido numa escala subjetiva com variação de 10 pontos. Tempos: antes, 2 horas, 2 dias e 10 dias após a aplicação.	Redução da intensidade do zumbido estatisticamente significativa nos grupos A e B dos pacientes casos. Não houve diferença no grupo controle.

Continuação

Ciadoro et al., 2005.	EC.	n = 72 (24 cada grupo) S por grupo: I = 11f; 13m II = 10f; 14m III = 12f; 12m I por grupo: I= 40.25(±9.55) II= 42.71(±9.07) III=41.08(±9.32)	Avaliar a ação da gabapentina isolada e em associação com lidocaína intradérmica na melhora de zumbidos grau moderado a severo.	Grupo I: gabapentina oral. Grupo 2: gabapentina oral + lidocaína intradérmica.	Grupo III: placebo.	Avaliação da intensidade do zumbido através do <i>Tinnitus Handicap Index</i> nos dias 8, 22 e 36 e no terceiro e sexto mês após o tratamento.	Diferenças significativas nos escores do THI do 8º dia de terapia para o 22º, e do 22º dia para o 36º nos Grupos I II. Diminuição relevante dos escores do THI do 36º dia de terapia para 3 meses após o término do tratamento no Grupo II. Redução maior do THI do Grupo II em relação ao Grupo I nos escores do THI após 8 dias Redução maior do THI do grupo III em relação ao grupo I após 8 dias de tratamento. Diferenças significativas nos escores do THI entre o Grupo II e o Grupo III após 36 dias de tratamento, e em 3 e 6 meses após o término da terapia com diminuição mais relevante registrada no Grupo II.
Elzayat et al., 2018.	ECR, duplo cego.	n = 44 S (masculino:feminino): Grupo A = 4:07 Grupo B = 5:06 I = 30 a 60	Avaliar a efetividade de adicionar lidocaína ao corticóide intratimpânico na redução do zumbido subjetivo idiopático.	3 aplicações com intervalo de uma semana cada aplicação. Grupo A: aplicação intratimpânica de 1ml de lidocaína 2% + dexametasona 8mg/2ml na proporção de 1:1. Grupo B: Aplicação intratimpânica de 1 ml de dexametasona.	Grupo B = controle	Medida da <i>Arabic tinnitus questionnaire</i> , da <i>tinnitus loudness scale</i> , do <i>tinnitus questionnaire</i> e do <i>tinnitus handicap inventory</i> antes da primeira aplicação, 12 semanas e 6 meses.	O grupo A apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo B em todas as escalas. Efeitos adversos como vertigem e vômito foram mais prevalentes e mais intensos no grupo A.

Continuação

O'Brien et al., 2019.	Estudo (piloto) quase experimental, não cego.	n = 30 S = 17f; 13m I = 59.8 (±9.4)	Avaliar se a lidocaína transdérmica seria eficaz como tratamento do zumbido subjetivo crônico.	Adesivo de lidocaína 5%, em doses progressivas mensais de 1 até 3 adesivos, devendo fazer uso diário mantendo 12h com adesivo e 12h sem adesivo.	Sem controle.	Medida do <i>Tinnitus Functional Index</i> antes do início e mensalmente até 3 meses de tratamento.	9 pacientes completaram todo o protocolo e 21 completaram pelo menos 1 mês. Variação do TFI: Basal 56.2; 1 mês 41; 2 meses 34; 3 meses 35. A maioria dos pacientes usou apenas 1 adesivo. 4 pacientes aumentara a dose para 2 adesivos, mas 3 tiveram piora e retornaram a usar somente 1. 33.3% pacientes desistiram do estudo: 36,7% problema com a cobertura do seguro, não percepção de melhora subjetiva 14.3%, reações adversas 53.8% (irritação de pele 23.1%, piora do zumbido 23.1%, estética 7.1%).
Vielsmeier et al., 2021.	EC, estudo piloto.	n = 19 S = 12f; 7m I = 61,0 (±13,1)	Explorar o potencial terapêutico da lidocaína em estruturas trigeminais, em relação a percepção do zumbido.	1 a 3 injeções de 0,5ml de lidocaína a 1%. Intervalo semanal. Local: intraoral, na região do ramo mandibular do trigêmeo ao nível da hélice.	Sem grupo controle.	<i>Mini Tinnitus Questionnaire</i> Escala numérica de 0 a 10 sobre a intensidade do zumbido. Escala numérica de 0 a 7 sobre a severidade do zumbido. <i>Clinical Global Impression – Improvment Scale</i> : após a administração. Tempos: imediatamente pré e pós injeções, 4, 8 e 12 semanas após o procedimento.	Melhora no incômodo e na intensidade do zumbido com resultado positivo em todas as escalas utilizadas.

Continuação

Bullock et al., 2022.	Revisão sistemática.	9 estudos n = 957	Avaliar o efeito da iontoforese da lidocaína no tratamento do zumbido.	Lidocaína 2% com epinefrina (3 estudos não mencionam) A corrente variou de 0,5 a 2mA. O tempo variou de 10 a 13min (5 estudos não citam) O número de sessões variou de 4 a 16, frequência diária (3 não citam e 2 foram sessões semanais).	Grupo controle em 5 estudos: NaCl.	Percepção subjetiva de melhora. Escala específica.	A melhora variou de 4% a 62%. Nos estudos com grupo controle a redução do zumbido variou de 0 a 30%. Qualidade dos trabalhos foi avaliada como “fraca”.
------------------------------	----------------------	--------------------------	--	--	------------------------------------	---	---

C¹⁴: carbono 14; d: dia; D: direito; dB: decibel; E: esquerdo; EC: ensaio clínico; EcoG: eletrococleografia; ECR: ensaio clínico randomizado EOAE: emissões otoacústicas espontâneas; EOAPD: emissões otoacústicas produto de distorção; EVA: escala visual analógica; f: feminino; h: hora; I: idade; IV: intravenoso; m: masculino; MAE: meato acústico externo; MC: microfonismo coclear; mg: miligrama; mg/min: miligrama por minuto; mg/Kg: miligrama por kilograma; µg/ml: micrograma/mililitro; min: minuto; ml: mililitro; n: número amostral; NaCl: cloreto de sódio; PA: potencial de ação; PEATE: potencial evocado auditivo de tronco encefálico; PET: *positron emission tomography*; PS: potencial de somação; PTA: *pure tone average*.

Anexo 2: Protocolo de Avaliação Clínica**NOME:****DATA DE NASCIMENTO:****GÊNERO:****ENDEREÇO:****FONE:****EMAIL:****ORELHA Nº:****LADO: () DIREITO () ESQUERDO****AVALIAÇÃO DO ZUMBIDO:****LOCALIZAÇÃO:** OD OE OD = OE OD > OE OD < OE Cabeça constante intermitente (freq./duração): único(tipo): múltiplo(tipo): clique(freq./duração): pulsátil: alucinose: percebe modulação somatossensorial – (descrever):**TEMPO DE ZUMBIDO:****OD:****OE:****PERCEBE DIMINUIÇÃO DA AUDIÇÃO:****OD: SIM NÃO****OE: SIM NÃO****PATOLOGIAS ASSOCIADAS/TRATAMENTOS:** DM HAS Dislipidemia

- () Hipotireoidismo
- () Depressão/ansiedade
- () Problemas na coluna cervical
- () Tratamentos dentários recentes
- () Bruxismo/DTM
- () Outros

EXAME FÍSICO

Oroscopia:

Rinoscopia:

Otoscopia:

Palpação de ATM:

Pontos gatilhos: () Sim () Não

Modulação com pontos gatilhos: () Sim () Não

Modulação com manobras somáticas: () Sim () Não:

Observações importantes:**RESULTADO DE EXAMES:****Exames laboratoriais:**

Htc: Hg: Glicose jejum: Hg Gicada: T4livre: TSH: TG: CT: HDL:
LDL: VDRL:

TC ouvido:**TC crânio:****RNM ouvido:****Outros:**

BATERIA DE TESTES PARA PESQUISA DE MODULAÇÃO SOMATOSSENSORIAL**Abertura da boca contra resistência.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Oclusão forçada da mandíbula.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Contraoposição à pressão em região occipital.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Contraoposição à pressão na frente.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Contraoposição à pressão na região do vértex.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Contraoposição à pressão na têmpora direita.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Contraoposição à pressão na têmpora esquerda.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Rotação da cabeça para direita com aposição sobre a região zigomática direita.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO**Rotação da cabeça para esquerda com aposição sobre a região zigomática esquerda.**EVA PRÉ - OD: OE: EVA PÓS – OD: OE: Mudança do *pitch*: () SIM () NÃO

AVALIAÇÃO 1:

DATA:

SUBSTÂNCIA APLICADA No:

EVA PRÉ APLICAÇÃO: OD: OE:

EVA PÓS APLICAÇÃO: OD: OE:

OBS:

AVALIAÇÃO 2:

DATA:

SUBSTÂNCIA APLICADA NO.:

EVA PRÉ APLICAÇÃO: OD: OE:

EVA PÓS APLICAÇÃO: OD: OE:

Anexo 3: Protocolo utilizado para registro dos dados audiológicos como limiares audiometricos de 250Hz a 16KHz, pitch, loudness do zumbido e nível mínimo de mascaramento, para cada dia de avaliação, antes e depois da aplicação das substâncias.



São Paulo, XX de XX de XXXX

Nome: XXXXXX

DN: XX/XX/XXXX Idade: XX anos

- Audiometria tonal:

	250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000	Hz
OD									dBNA
OE									dBNA

*Warble

*Foi utilizado fone TDH 39

- Logaudiometria:

	OD	OE	
SRT			dBNS
IPRF	%	%	dBNS

- Audiometria de altas frequências:

	9000	10000	11200	12500	14000	16000	Hz
OD							dBNA
OE							dBNA

*Warble

*Foi utilizado fone HDA 200

- Acufenometria:

Foi utilizado fone XXX e estímulo XX

	Pré		Pós	
	OD	OE	OD	OE
Pitch	Hz	Hz	Pitch	Hz
Loudness	dBNA / dBNS	dBNA / dBNS	Loudness	dBNA / dBNS
Limiar Mínimo de Mascaramento (MML) Ipsilateral	dBNA / dBNS	dBNA / dBNS	Limiar Mínimo de Mascaramento (MML) Ipsilateral	dBNA / dBNS

São Paulo, XX de XX de XXXX

- Acufenometria:

Foi utilizado fone XX e estímulo XX

	Pré		Pós	
	OD	OE	OD	OE
Pitch	Hz	Hz	Pitch	Hz
Loudness	dBNA / dBNS	dBNA / dBNS	Loudness	dBNA / dBNS
Limiar Mínimo de Mascaramento (MML) Ipsilateral	dBNA / dBNS	dBNA / dBNS	Limiar Mínimo de Mascaramento (MML) Ipsilateral	dBNA / dBNS

Anexo 4 – Perfil audiológico dos pacientes da amostra

Paciente	Perda auditiva da orelha de estudo		SRT		Grau da perda auditiva na orelha de estudo	Perda auditiva na orelha contralateral	
	Qualquer limiar > 25dB até 8kHz	Lloyd & Kaplan	Orelha de estudo	Orelha contralateral		Qualquer limiar > 25dB até 8kHz	Lloyd & Kaplan
1	Sim	Não	15	100	Normal	Sim	Sim
2	Não	Não	10	5	Normal	Não	Não
3	Sim	Não	10	10	Normal	Sim	Não
4	Sim	Não	5	5	Normal	Sim	Não
5	Não	Não	15	15	Normal	Não	Não
6	Sim	Não	25	15	Normal	Sim	Não
7	Sim	Não	20	15	Normal	Sim	Não
8	Sim	Não	20	20	Normal	Sim	Não
9	Sim	Não	20	15	Normal	Sim	Não
10	Sim	Não	15	15	Normal	Sim	Não
11	Sim	Não	25	20	Normal	Sim	Não
12	Não	Não	5	5	Normal	Não	Não
13	Sim	Não	15	15	Normal	Sim	Não
14	Sim	Não	15	10	Normal	Sim	Não
15	Sim	Não	5	5	Normal	Sim	Não
16	Sim	Sim	55	20	Moderada	Sim	Não
17	Sim	Sim	40	40	Leve	Sim	Sim
18	Sim	Sim	65	20	Moderadamente severa	Sim	Não
19	Sim	Não	15	15	Normal	Não	Não
20	Sim	Não	25	20	Normal	Sim	Não
21	Sim	Não	10	10	Normal	Sim	Não
22	Sim	Não	10	10	Normal	Sim	Não
23	Sim	Não	5	5	Normal	Sim	Não
24	Sim	Sim	45	30	Moderada	Sim	Sim
25	Não	Não	5	5	Normal	Não	Não
26	Sim	Não	20	50	Normal	Sim	Sim
27	Sim	Não	15	10	Normal	Sim	Não
28	Sim	Sim	25	35	Leve	Sim	Sim
29	Sim	Sim	60	65	Moderadamente severa	Sim	Sim
30	Não	Não	10	5	Normal	Não	Não
31	Sim	Não	25	35	Normal	Sim	Sim
32	Não	Não	5	0	Normal	Não	Não

Anexo 5 – Características da amostra em relação ao zumbido de base

Paciente	Idade (anos completos)	Sexo	Orelha de estudo	Localização do zumbido	Tempo de zumbido na orelha de estudo (meses)	Quantidade de zumbido	THI total	Zumbido somatossensorial	Modulação
1	55	M	OD	OD > OE	24	1	32	Sim	Sim
2	42	F	OD	OD > OE	360	1	14	Não	Sim
3	58	M	OD	OD > OE	48	1	40	Sim	Sim
4	44	M	OD	OD > OE	48	2	38	Sim	Sim
5	34	F	OE	OE	36	2	16	Sim	Sim
6	33	M	OE	OE	120	1	14	Não	Sim
7	57	M	OE	OD < OE	120	1	84	Sim	Sim
8	58	F	OD	OD > OE	24	1	16	Não	Sim
9	55	F	OE	OD < OE	48	2	56	Não	Não
10	66	F	OD	OD = OE	60	1	10	Não	Não
11	68	M	OE	OE	168	1	28	Sim	Sim
12	58	F	OD	OD = OE	12	1	28	Sim	Sim
13	66	F	OD	OD	10	1	46	Não	Não
14	61	F	OE	OE	36	1	14	Não	Sim
15	38	M	OE	OE	36	1	32	Não	Não
16	67	F	OD	OD	8	2	42	Não	Não
17	65	M	OE	OD = OE	120	1	20	Não	Não
18	61	M	OE	OE	96	2	66	Não	Não
19	56	F	OD	OD	96	1	34	Não	Não
20	55	M	OE	OD < OE	120	2	36	Não	Sim
21	65	M	OE	OD < OE	120	1	34	Sim	Sim
22	48	M	OE	OE	24	1	38	Não	Não
23	46	F	OE	OD < OE	24	2	42	Sim	Sim
24	78	M	OE	OE	48	1	26	Não	Não
25	45	M	OD	OD > OE	30	1	14	Sim	Sim
26	35	M	OD	OD > OE	144	2	20	Sim	Sim
27	59	M	OE	OD < OE	12	2	44	Sim	Sim
28	69	M	OE	OE	48	2	10	Não	Não
29	61	F	OE	OD < OE	84	2	50	Não	Não
30	21	M	OE	OD < OE	96	1	14	Não	Não
31	74	F	OE	OD = OE	24	2	30	Sim	Sim
32	31	F	OE	OD	24	1	18	Sim	Sim

Anexo 6: Dados da acufenometria

Paciente	Tipo de zumbido (orelha de estudo) Dia 1 / Dia 2	Pitch pré-lidocaína Hz	Pitch pós-lidocaína Hz	Loudness pré-lidocaína dBNS	Loudness pós lidocaína dBNS
1	Tom puro	12500	12500	20	21
2	Tom puro	6000	8000	14	3
3	Tom puro	12500	12500	9	6
4	Tom puro	10000	10000	8	6
5	Tom puro	6000	6000	9	4
6	Tom puro	1000	1000	34	34
7	Warble	8000	8000	8	8
8	Tom puro	9000	9000	7	6
9	Tom puro	8000	8000	-3	-3
10	Tom puro	8000	8000	2	2
11	Tom puro	8000	8000	5	3
12	Tom puro	8000	8000	13	10
13	Warble/Tom puro	8000	8000	2	1
14	Tom puro	6000	6000	9	9
15	Tom puro	8000	8000	3	6
16	Tom puro	6000	6000	0	2
17	Tom puro/Narrow band	6000	6000	1	1
18	Tom puro	750	750	13	13
19	Warble pré-placebo, Tom puro pós-placebo / Tom puro	8000	8000	13	11
20	Tom puro	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou
21	Tom puro / Narrow band	250	250	24	22
22	Narrow band	12500	12500	2	0
23	Speech noise	speech noise	Speech noise	12	5
24	Narrow band	8000	8000	-14	-12
25	Narrow band / Speech noise	Speech noise	Speech noise	3	-1
26	Tom puro	9000	8000	8	13
27	Narrow band	9000	9000	2	-3
28	Tom puro	9000	9000	3	-2
29	Narrow band	8000	8000	0	0
30	Tom puro	8000	8000	10	7
31	Tom puro	9000	8000	5	1
32	Tom puro	6000	6000	10	10

Continua

Paciente	NMM pré-lidocaína dBNS	NMM pós-lidocaína dBNS	Pitch pré-placebo Hz	Pitch pós-placebo Hz	Loudness pré-placebo dBNS	Loudness pós-placebo dBNS	NMM pré placebo dBNS	NMM pós-placebo dBNS
1	2	2	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou
2	3	2	8000HZ	8000HZ	3	-1	1	1
3	11	12	11200	11200	28	25	1	2
4	1	1	6000	60000	19	19	7	7
5	1	2	9000	9000	3	-1	4	1
6	6	7	1000	1000	21	13	7	6
7	1	1	8000	8000	4	4	1	1
8	4	2	9000	8000	6	-3	3	1
9	4	5	6000	6000	8	8	7	3
10	9	9	9000	8000	3	2	3	2
11	2	2	8000	8000	5	-2	1	1
12	7	2	6000	6000	6	2	5	6
13	3	4	11200	12500	5	0	4	3
14	3	3	4000	4000	10	10	8	8
15	4	2	8000	8000	0	2	6	4
16	3	4	8000	8000	5	-2	3	4
17	2	2	750	750	6	4	5	2
18	1	3	1000	1500	12	16	3	4
19	2	1	8000	8000	20	16	5	3
20	Faltou	Faltou	1000	2000	5	6	3	4
21	13	11	6000	6000	4	4	7	8
22	2	4	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou	Faltou
23	4	5	<i>Speech noise</i>	<i>Speech noise</i>	7	6	5	5
24	3	2	8000	8000	-17	-16	3	3
25	1	2	3000	3000	0	-3	6	3
26	4	4	8000	8000	4	4	3	3
27	3	2	9000	9000	-1	0	5	4
28	2	2	Sem zumbido	Sem zumbido	Sem zumbido	Sem zumbido	Sem zumbido	Sem zumbido
29	6	3	9000	8000	-3	2	4	3
30	9	6	8000	8000	5	5	8	7
31	3	1	9000	9000	4	4	4	3
32	5	5	6000	6000	13	13	5	7

Conclusão