

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Acúfenos e disfunção vascular  
Implicações para a clínica e terapêutica**

**Maria Teresa Gregório Barroso**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva  
Professor Auxiliar Convidado

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Acufenos e disfunção vascular  
Implicações para a clínica e terapêutica**

**Maria Teresa Gregório Barroso**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva  
Professor Auxiliar Convidado

**2021**



## Resumo

Acufenos consistem na percepção de um som que não possui uma fonte externa. A sensação é geralmente de natureza elementar - descrições de assobios, chiados e zumbidos são comuns - embora, em alguns casos, sons mais complexos, como vozes ou música, sejam relatados.

A condição é muito comum, estima-se que a sua prevalência seja de 10 a 25% entre pessoas com mais de 18 anos de idade e, embora muitos doentes não sejam perturbados em demasia, outros consideram o distúrbio capaz de afetar significativamente a sua vida. É necessária uma abordagem multidisciplinar integrada para um diagnóstico abrangente dos acufenos, pois a sua etiologia pode ser diversa.

Sabendo que o seu mecanismo fisiopatológico ainda não está efetivamente compreendido, tentou perceber-se qual o papel que a disfunção vascular pode desempenhar para o desenvolvimento dos acufenos.

A cóclea é considerada um órgão terminal da vascularização, pois o sangue é suprido principalmente por uma única artéria, tal como se verifica na retina, coração e rins. Este tipo de vascularização, torna o órgão particularmente vulnerável a qualquer alteração circulatória. Da mesma forma que a microcirculação da cóclea tem um papel fulcral na manutenção da sua homeostasia, danos nesta podem estar na origem de doenças do foro auditivo. A disfunção vascular pode conduzir ao desenvolvimento de isquémia e stress oxidativo, que vão ser responsáveis por danos cocleares que podem levar à percepção de acufenos. Estas descobertas vão ser relevantes na abordagem terapêutica pois permitem explorar novos alvos terapêuticos. A promoção da circulação coclear e ações antioxidantes estão na base de terapêuticas que se têm mostrado eficazes no combate aos acufenos, como é o caso da melatonina, *Ginkgo biloba* L. e misoprostol. No entanto, a intervenção ao nível sintomático, maioritariamente recorrendo a terapia cognitivo-comportamental, continua a ser fundamental no sentido de ajudar o doente a lidar com o caráter incomodativo associado aos acufenos.

**Palavras-chave:** Acufenos; Disfunção vascular; Microcirculação; Fisiopatologia; Farmacoterapia

# Abstract

Tinnitus is the perception of a sound that has no external source. The sensation is usually elemental in nature - descriptions of whistling, squeaking and buzzing are common - although in some cases more complex sounds, such as voices or music, are reported.

The condition is very common, its prevalence is estimated to be around 10 to 25% among people over the age of 18, and while many sufferers are not overly disturbed, others find the disorder capable of significantly affecting their lives. An integrated multidisciplinary approach is required for a comprehensive diagnosis of tinnitus, as its causes can be very varied.

Knowing that its pathophysiological mechanism is still not effectively understood, attempts have been made to understand what role vascular dysfunction may play in the development of tinnitus.

The cochlea is considered a terminal organ, because its blood is supplied mainly by a single artery, as seen in the retina, heart, and the kidneys. This type of vascularization makes the organ particularly vulnerable to any circulatory changes.

Just as the microcirculation of the cochlea plays a key role in maintaining homeostasis, damage to the cochlea can cause hearing disorders. Vascular dysfunction can lead to the development of ischemia and oxidative stress, which are responsible for cochlear damage and can result in the perception of tinnitus.

These findings will be relevant in the therapeutic approach, as they allow new therapeutic targets to be explored. The promotion of cochlear circulation and antioxidant actions are the basis of therapies that have proven effective in combating tinnitus, such as melatonin, *Ginkgo biloba* L. and misoprostol. However, the intervention at the symptomatic level, mostly using cognitive-behavioral therapy, remains fundamental in order to help the patient deal with the disturbing character associated with tinnitus.

**Keywords:** Tinnitus; Vascular dysfunction; Microcirculation; Physiopathology; Pharmacotherapy

## **Agradecimentos**

Primeiro, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Henrique Silva, pela orientação durante o desenvolvimento desta monografia, que certamente enriqueceu em muito este trabalho.

À minha família, obrigada pelo apoio e pela confiança que sempre depositaram em mim. Ao meu pai, um obrigada especial por sempre ouvir os meus problemas e me ajudar a encontrar as soluções que nem sempre pareciam possíveis.

Aos amigos que conheci ao longo deste percurso, espero daqui a 20 anos estar a relembrar histórias que vivemos juntos nesta casa, foram sem dúvida memoráveis inesquecíveis. Bia e Maria, obrigada por estarem nos melhores e piores momentos, sei que posso sempre contar convosco.

Aos amigos da “capital”, obrigada por não se esquecerem de mim, não fui de Erasmus, mas às vezes parecia.

A todos os que disseram que estes iam ser os melhores anos da minha vida e que passavam a correr, é verdade! Só me posso agradecer a mim, por ter feito de tudo para aproveitar!

## Abreviaturas

ABR – Audiometria de Resposta Auditiva do Tronco Encefálico

ACAI – Artéria Cerebelar Anterior Inferior

AEP – Potencial Auditivo Evocado

AMLR – Audiometria de Resposta Auditiva de Média Latência

ATC – Angiotomografia Computadorizada

CEP – Potenciais Corticais Evocados

CI – Colículo inferior

CoBF – Fluxo Sanguíneo Coclear

COS – Complexo Olivar Superior

COX – Enzima ciclooxygenase

DAAC – Doença Aterosclerótica da Artéria Aorta

dB – Decibéis

ECochG – Eletrococleografia

FAVs – Fístulas Arteriovenosas

HII – Hipertensão Intracraniana Idiopática

Hz – Hertz

KRG – *Ginseng* vermelho Coreano

LL – Lemnisco Lateral

MAVs – Malformações Arteriovenosas

NC – Núcleo Coclear

NCD – Núcleo Coclear Dorsal

NCVA – Núcleo Coclear Ventral Anterior

NCVP – Núcleo Coclear Ventral Posterior

NGM – Núcleo Geniculado Medial

NLL – Núcleo Lemnisco Lateral

NLLD – Núcleo Lemnisco Lateral Dorsal

NLLI – Núcleo Lemnisco Lateral Intermédio

NLLV – Núcleo Lemnisco Lateral Ventral

NMDA – N-metil-D-aspartato

NOSL – Núcleo Olivar Superior Lateral

NOSM – Núcleo Olivar Superior Medial

NO – Óxido Nítrico

ONOO<sup>-</sup> – Radical Peroxinitrito

PA – Pressão Arterial  
PAF – Fator de Ativação Plaquetária  
PANS – Perda Auditiva Neurosensorial  
PG – Prostaglandina  
PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>  
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio  
SHR – Rato Espontaneamente Hipertenso  
SRT – Limiar de Reconhecimento da Fala  
SSD – Divertículo do Seio Sigmóide  
SSWAs – Anomalias da Parede do Seio Sigmóide  
SSWD – Deiscência Focal da Placa do Seio Sigmóide  
TCC – Terapêutica Cognitivo-comportamental  
TRT – Terapia Sonora de Reabilitação  
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular  
VTC – Venografia por Tomografia Computadorizada  
WKY – Rato Wistar-Kyoto

## Índice:

<b>Introdução</b> .....	<b>12</b>
<b>Materiais e Métodos</b> .....	<b>13</b>
<b>Resultados/ Discussão</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Processo Auditivo</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1 Sistema Auditivo Periférico</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2 Sistema Auditivo Central</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3 Perda auditiva</b> .....	<b>21</b>
<b>1.3.1 O papel da melanina</b> .....	<b>22</b>
<b>1.4 Avaliação da acuidade auditiva</b> .....	<b>23</b>
<b>2 Acúfenos</b> .....	<b>29</b>
<b>2.1 Classificação</b> .....	<b>29</b>
<b>2.2 Causas</b> .....	<b>30</b>
<b>3 Microcirculação do ouvido interno</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1 Autorregulação</b> .....	<b>34</b>
<b>4 Disfunção vascular</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 Hipertensão arterial</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2 Aterosclerose</b> .....	<b>37</b>
<b>4.3 Anormalidades anatómicas</b> .....	<b>38</b>
<b>4.4 Mecanismos vasculares subjacentes aos acúfenos</b> .....	<b>40</b>
<b>4.4.1 Papel da neuroplasticidade</b> .....	<b>41</b>
<b>4.5 Lesão auditiva</b> .....	<b>42</b>
<b>5 Abordagem terapêutica</b> .....	<b>44</b>
<b>5.1 Melatonina</b> .....	<b>45</b>
<b>5.2 <i>Ginkgo biloba</i> L.</b> .....	<b>46</b>
<b>5.3 Misoprostol</b> .....	<b>48</b>
<b>5.4 Tratamento sintomático</b> .....	<b>48</b>
<b>5.4.1 Terapêutica cognitivo-comportamental</b> .....	<b>49</b>
<b>5.4.2 Dispositivos para mascarar o som</b> .....	<b>49</b>
<b>5.4.3 Terapia sonora de reabilitação</b> .....	<b>50</b>
<b>5.4.4 Estimulação sonora</b> .....	<b>50</b>
<b>5.4.5 Biofeedback</b> .....	<b>51</b>
<b>6 Conclusões</b> .....	<b>52</b>
<b>7 Referências Bibliográficas</b> .....	<b>53</b>

## Índice de figuras:

Figura 1: Características das ondas sonoras.....	14
Figura 2: Constituição do ouvido humano .....	15
Figura 3: Órgão de Corti .....	16
Figura 4: Despolarização e repolarização das células ciliadas.....	17
Figura 5: Diferenças estruturais das células ciliadas .....	18
Figura 6: Via ascendente do sistema auditivo central.....	19
Figura 7: Exemplos de audiogramas tonais.....	24
Figura 8: Exemplo de um audiograma vocal.....	26
Figura 9: Exemplos de timpanogramas.....	27
Figura 10: Microcirculação do ouvido.....	32
Figura 11: Microcirculação do ouvido.....	33
Figura 12: Representação esquemática da relação anatómica entre o seio sigmóide e o ouvido interno .....	38
Figura 13: Mecanismo do ciclo NO/ONOO <sup>-</sup> .....	41
Figura 14: Fluxograma para diagnóstico e estratégias de tratamento.....	45

## Introdução

Derivado do verbo latino *tinnire* (tocar), o termo acufenos descreve a percepção consciente de uma sensação auditiva na ausência de um estímulo externo correspondente.(1) A sensação é geralmente de natureza elementar - descrições de assobios, chiados, zumbidos, campainhas e apitos são comuns - embora, em alguns casos, sons mais complexos, como vozes, música ou como o som de uma máquina de escrever sejam relatados.(2)

Apesar dos muitos progressos, os acufenos continuam a ser um enigma clínico e científico. A condição é muito comum, tendo uma prevalência de 10 a 25%, segundo algumas pesquisas populacionais,(3) entre pessoas com mais de 18 anos de idade e, apesar de no caso de alguns doentes a perturbação não ser em demasia, outros consideram o distúrbio capaz de afetar significativamente a sua vida (1-7%).(3,4) Estes indivíduos relatam ansiedade, depressão, insónia, cansaço, desespero, dificuldade cognitiva e de concentração, opressão e até pensamentos suicidas – levando todos estes fatores a uma diminuição substancial na qualidade de vida. O facto de surgirem de um modo repentino e inesperado, tem sido descrito como “aterrorizante” e “traumático”, levando à procura de ajuda profissional de modo a resolver esta patologia. No entanto, é relatada uma grande falta de compreensão por parte do profissional de saúde, pois muitas vezes, não conseguem dar uma explicação para a etiologia dos acufenos. Termos como “opressor”, “invasivo”, “inimigo” são usados para descrever a forma negativa como muitos encaram os acufenos. Estas reações acabam por fazer com que estes indivíduos não tenham expectativas favoráveis relativamente ao seu futuro.(5)

Dado o impacto que os acufenos podem ter na vida de quem os experiencia, é de facto importante que a sua etiologia seja compreendida, de modo a que métodos de diagnóstico e tratamentos específicos sejam desenvolvidos, melhorando assim a qualidade de vida dos doentes.

O objetivo deste trabalho foi explorar possíveis relações que possam existir entre o desenvolvimento de acufenos e a disfunção vascular, nomeadamente os mecanismos fisiopatológicos subjacentes bem como eventuais implicações na abordagem terapêutica.

## **Materiais e Métodos**

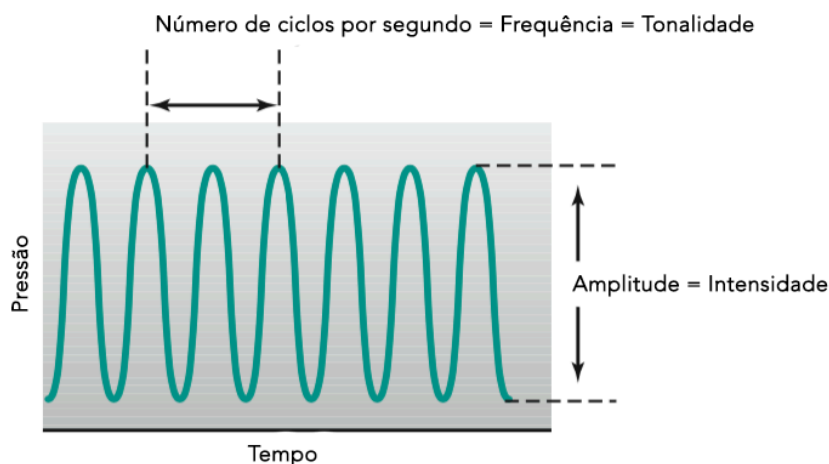
A pesquisa bibliográfica para a realização desta monografia foi realizada através dos motores de busca *Pubmed* e *Google Scholar*, tendo-se usado combinações dos seguintes termos de pesquisa: “*hearing process*”, “*tinnitus*”, “*vascular dysfunction*”, “*microcirculation*”, “*cochlea*”, “*ischemia*” e “*therapy*”. Foram ainda consultados alguns livros como *Vander’s Human Physiology - The Mechanisms of Body Function*, *Basic Otorhinolaryngology*, *A step-By-Step Learning Guide* e *Clinically Oriented Anatomy*. O período de pesquisa bibliográfica decorreu entre janeiro e junho de 2021.

# Resultados e Discussão

## 1 Processo Auditivo

Os sons são produzidos por ondas de energia que viajam através de um meio movendo as moléculas. Este movimento causa aumentos e diminuições transitórios na pressão do meio, geralmente o ar, criando zonas alternadas de compressão e rarefação de moléculas, isto é, vibração. O aparelho auditivo permite a detecção e o processamento dos sons, sendo composto pelo sistema auditivo periférico (ouvido externo, médio e interno) e sistema auditivo central.

A audição é o processo sensorial pelo qual as vibrações sonoras são transformadas em potenciais de ação. O ouvido está apto a distinguir diferentes características do som como a tonalidade, o timbre e a intensidade. A tonalidade refere-se à frequência das ondas sonoras, enquanto a intensidade diz respeito à sua amplitude (*Figura 1*). Já o timbre depende da presença de frequências múltiplas de uma determinada frequência dominante e sobrepostas à mesma, traduzindo-se na percepção da “qualidade” ou “identidade” de um som. A frequência sonora é medida em hertz (Hz, ciclos por segundo), sendo que o ouvido humano adulto pode detetar frequências entre 1 000 e 4 000 hertz, enquanto que um indivíduo jovem pode ouvir frequências entre 20 e 20 000 hertz. A intensidade do som é medida em decibéis (dB), sendo que a faixa de audição humana numa escala de decibéis é de 0 a 130 dB (onde o som se torna doloroso). Todas essas propriedades físicas são traduzidas em sinais elétricos para poderem aceder ao sistema nervoso central.(6)

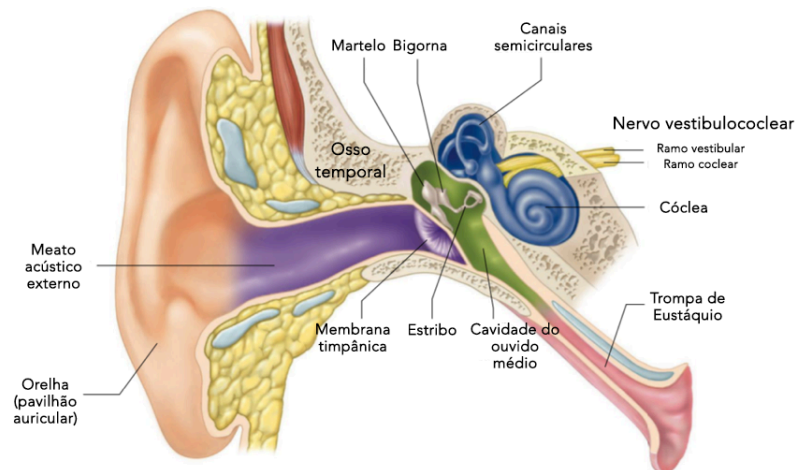


**Figura 1: Caraterísticas das ondas sonoras (adaptado de (7))**

Os circuitos cerebrais auditivos codificam frequência, atenuação e localização no espaço. Alguns circuitos também processam combinações dessas propriedades para ajudar os indivíduos a compreender e interpretar corretamente os sons. O processamento da informação auditiva muda continuamente por circuitos descendentes de *feedback* com base na alteração ambiental, atenção e importância percebida das pistas ambientais.(8)

### 1.1 Sistema Auditivo Periférico

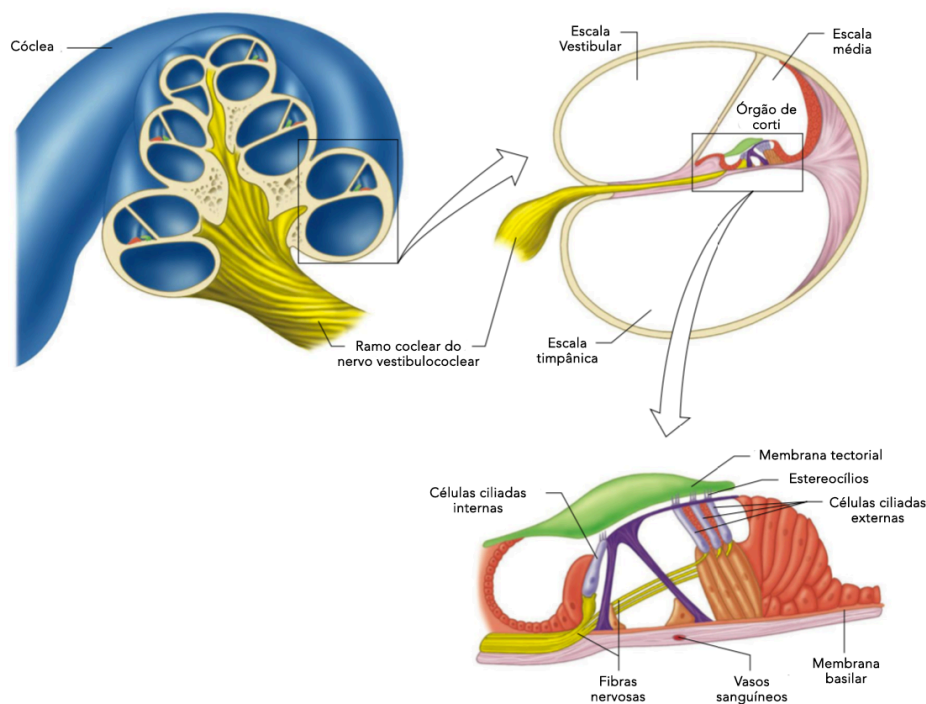
As ondas sonoras alcançam o ouvido externo e descem pelo meato acústico externo para atingir o tímpano. O contacto das ondas sonoras com o tímpano causa o seu movimento, isto é, a sua vibração. Por sua vez, a vibração do tímpano induz a vibração de três pequenos ossos dentro do ouvido médio - o martelo, bigorna e estribo - que transferem a vibração para a cóclea, uma das componentes do ouvido interno. A outra componente do ouvido interno recebe o nome de vestíbulo, fica a cargo da manutenção do equilíbrio do corpo e divide-se em três canais semicirculares e em dois órgãos otolíticos, o utrículo e o sáculo. Os três ossículos do ouvido médio amplificam a energia associada à vibração do tímpano e transferem-na para uma abertura na base da cóclea, a janela oval.



**Figura 2: Constituição do ouvido humano (adaptado de (7))**

A cóclea apresenta uma forma em espiral que se encontra preenchida por fluido (perilinfina e endolinfina) e que circunda um pilar central (modíolo), que contém o ramo auditivo do nervo vestibulococlear (VIII par craniano) e vasos sanguíneos. Em corte transversal, possui 3 seções

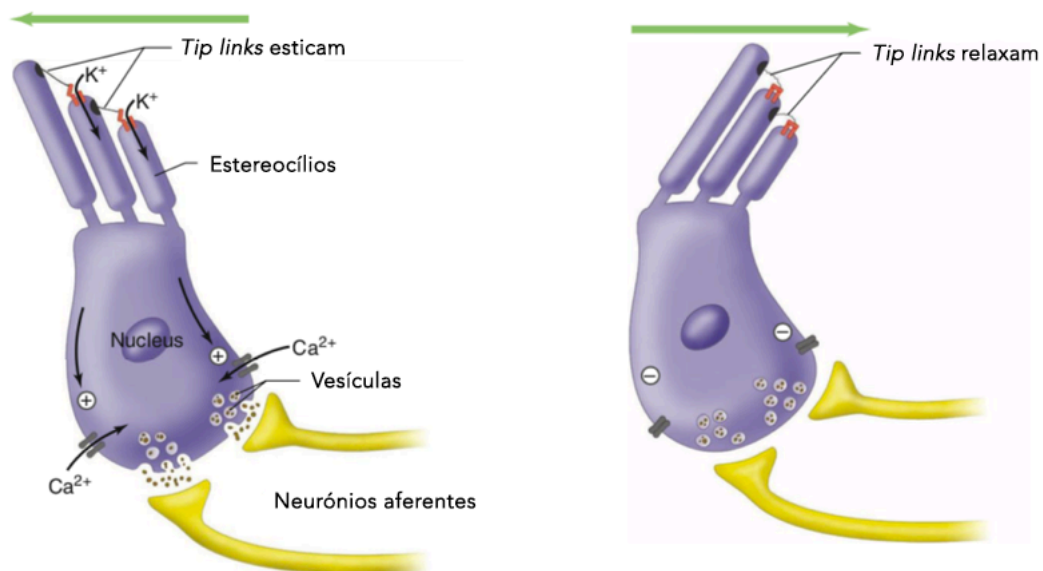
longitudinais: a escala do tímpano, a escala do vestíbulo e a escala média. A escala do tímpano encontra-se na parte externa da cóclea e é contínua com a escala do vestíbulo no helicotrema. Entre essas secções preenchidas por fluido – perinlífa, rica em sódio - encontra-se a escala média, preenchida por endolífa, um fluido rico em potássio. A membrana entre a escala do tímpano e a escala média, denominada de membrana basilar, suporta o órgão de Corti, onde se localizam as células recetoras do som. Estas são denominadas de células ciliadas, sendo que se distinguem 3 filas de células ciliadas externas e uma fila de células ciliadas internas (*Figura 3*). A base destas células está embutida na membrana basilar. No ápice de cada célula, encontram-se estereocílios em relação superior com uma segunda membrana, denominada membrana tectorial, também encontrada no interior da escala média. É ainda importante referir que o modo como as membranas tectorial e basilar se movem muda dependendo da localização dentro da cóclea. A região próxima à janela oval é mais rígida e os estereocílios são mais curtos, assim as células próximas à janela oval (base da cóclea) respondem a altas frequências sonoras. Conforme nos deslocamos em direção ao ápice da cóclea, há mais flexibilidade dentro da mesma e o comprimento dos estereocílios é maior. Estas características permitem que as células ciliadas dentro de cada região da cóclea respondam a uma faixa de frequências específica, isto é, respondendo a altas frequências na base da cóclea e a baixas frequências no ápice.(8)



**Figura 3: Órgão de Corti (adaptado de (7))**

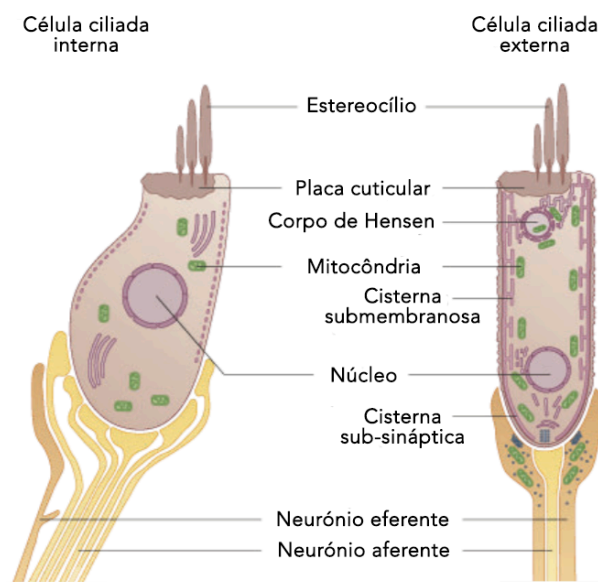
A oscilação da janela oval induz ondas através da escala do tímpano e a escala do vestíbulo, levando à sua oscilação e conseqüentemente à vibração da membrana basilar. Essa vibração desloca as células ciliadas em relação à membrana tectorial. Os estereocílios estão ligados por conexões fibrosas designadas por *tip links*, que unem as extremidades de estereocílios adjacentes e onde existem canais iônicos de potássios mecano-sensíveis. Assim, as vibrações causadas pela endolinfa originam a deflexão dos estereocílios, promovendo a abertura ou encerramento dos canais de potássio. Quando os estereocílios curvam em direção ao membro mais alto de um feixe, as *tip links* esticam e abrem os canais que se encontram mecanicamente bloqueados. O influxo de potássio que predomina na endolinfa despolariza a membrana, provocando de seguida a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem próximos da base das células, o que desencadeia a libertação de neurotransmissores. A deflexão das células ciliadas na direção oposta provoca o efeito contrário, ou seja, o encerramento dos canais e a repolarização rápida da célula.

O neurotransmissor libertado por cada célula ciliada é o glutamato, que se liga e ativa os locais de ligação de proteínas nos terminais de cerca de dez neurónios aferentes. Isso causa a geração de potenciais de ação nos neurónios cujos axónios se unem para formar o ramo coclear do nervo vestibulococlear.(7)



**Figura 4: Despolarização e repolarização das células ciliadas (adaptado de (7))**

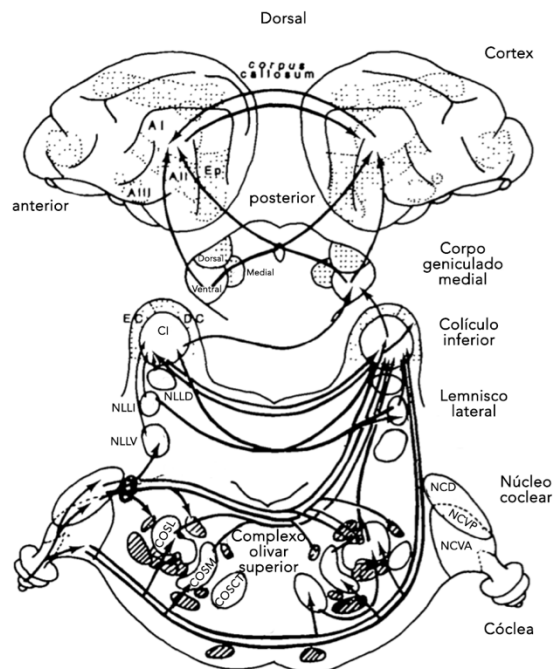
A maioria das fibras deste nervo, cerca de 90-95%, transmite os potenciais de ação gerados pelas células ciliadas internas. Assim, são estas que apesar de estarem presentes em menor número, facilitam a maior parte do processamento auditivo. Apesar das células ciliadas externas realizarem sinapse com uma minoria dos neurónios aferentes, estas têm um papel importante, pois através da sua relação com os neurónios do complexo olivar superior, podem constituir um mecanismo de defesa para o ouvido humano quando exposto a ruído elevado. Estes neurónios inibem a amplificação de sons pelas células ciliadas externas através de um sistema de feedback negativo. A libertação de acetilcolina na fenda sináptica, vai reduzir a sensibilidade coclear devido à ligação do neurotransmissor aos respetivos recetores que se encontram na base das células ciliadas externas, suprimindo a sua eletromobilidade e reduzindo a mobilidade da membrana basilar. Consequentemente, os neurónios do complexo olivar superior que inibem as células ciliadas externas, reduzem a sensibilidade e seletividade de frequência dos neurónios aferentes impulsionados pela vibração coclear das células ciliadas internas.(9) Excessiva exposição a poluição sonora, pode causar uma variedade de problemas auditivos, incluindo perda auditiva e acufenos.(10) Assim, este mecanismo, pode constituir uma defesa para o desenvolvimento destas condições.



**Figura 5: Diferenças estruturais das células ciliadas (adaptado de (11))**

## 1.2 Sistema Auditivo Central

O processo auditivo central, desde a cóclea até ao córtex auditivo, é sequencial e complexo, refletindo diferentes tipos de processamento da informação auditiva. Compreende vias paralelas distintas, envolvendo uma variedade de neurónios e neurotransmissores, que formam uma série de circuitos de processamento monoaural e binaural. O processo auditivo central começa nos neurónios primários do gânglio espiral de Corti, que enviam os seus prolongamentos através do VIII par craniano para uma série de núcleos até ao córtex cerebral. Esses núcleos incluem o núcleo coclear, complexo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior e núcleo geniculado medial.



**Figura 6: Via ascendente do sistema auditivo central (adaptado de (12))**

Os núcleos cocleares (NC) são estruturas fundamentais no percurso dos neurónios para o processo auditivo central. As fibras do VIII par craniano, ao entrarem nos núcleos cocleares, dispõem-se de forma ordenada e tonotópica. Aquelas provenientes do ápice coclear (i.e., codificam frequências baixas) mantêm-se na superfície dos núcleos cocleares, enquanto as que provêm da base (i.e., codificam frequências altas) penetram até ao interior. No interior dos núcleos cocleares, cada fibra divide-se em “V”, dando origem a dois ramos principais: um ventro-ascendente (que vai para o núcleo coclear ventral anterior, NCVA) e outro dorso-

descendente (que se distribui pelos núcleos coclear ventral posterior, NCVP, e núcleo coclear dorsal, NCD). Os neurónios dos NC formam uma grande quantidade de projeções para o complexo olivar superior (COS), núcleo lemnisco lateral (NLL) e para o colículo inferior (CI) formando as estrias acústicas: dorsal, intermédia e ventral.

O complexo olivar superior é responsável pela percepção da intensidade e localização do som. É composto por três núcleos principais: olival superior lateral (NOSL), olival superior medial (NOSM) e medial do corpo trapezóide.

O núcleo lemnisco lateral (NLL) é formado por três grandes núcleos morfologicamente diferentes, cuja denominação é com base na localização: distinguem-se então o ventral (NLLV), intermédio (NLLI) e dorsal (NLLD).

Assim, a estria dorsal ou de von Monakow, é formada sobretudo por fibras do núcleo dorsal. Estas atravessam a linha média, ascendem pelo fascículo do lemnisco lateral (LL) até ao colículo inferior onde realizam a maioria das suas sinapses, apesar de poderem realizar parte com o núcleo lemnisco lateral. A estria intermédia (ou de Held) é constituída por fibras provenientes dos neurónios do NCVP que atravessam a linha média e ascendem até ao NLL. A estria ventral é a mais complexa. É formada por fibras dos neurónios do núcleo coclear ventral anterior que enviam os seus axónios para os neurónios dos núcleos do complexo olivar superior de ambos os lados.

As fibras destes neurónios olivares ascendem pelo LL e contactam com os neurónios do seu núcleo e com os do colículo inferior. Para além disso, é também do complexo olivar superior que se origina o feixe olivococlear medial que, como foi descrito anteriormente, realiza funções importantes para a proteção do sistema auditivo através da regulação da atividade das células ciliadas externas.

Assim, o CI que se localiza no mesencéfalo, é o local onde vão convergir os vários axónios que previamente divergiram nos núcleos cocleares. Embora o CI tenha conexões diretas ipsilaterais e contralaterais de fibras provenientes dos NC, um grande número de fibras aferentes fazem sinapse no COS e no LL. Algumas fibras do LL contornam o IC, terminando diretamente no núcleo geniculado medial (NGM), representando, contudo, um pequeno número. Os colículos inferiores emitem fibras para o tálamo, onde se localiza o NGM que está dividido em 3 secções: dorsal, ventral e medial. Nenhum neurónio do NC ou do COS culmina diretamente no NGM, portanto as terminações neuronais presentes têm origem no IC e/ou nos núcleos ventral e dorsal do LL. As fibras ascendentes enviadas pelos neurónios do colículo inferior alcançam os

neurónios do corpo geniculado medial ipsilateral diretamente. Porém os neurónios de cada um dos CGM também recebem informação do CI contralateral, devido à existência de uma comissura que existe entre os colículos. Esta distribuição permite que a maioria dos neurónios dos CGM tenham uma atividade binaural.(13)

Do CGM, principalmente da secção ventral, partem axónios que se projetam para o córtex auditivo primário, na parte superior de cada lobo temporal. Este é o local de perceção consciente do som, onde se completa o processamento da informação essencial à audição binaural.

Ao longo de todo o tronco cerebral, existem conexões extensas entre os diferentes núcleos direitos e esquerdos de todo o sistema auditivo central. Assim, o córtex auditivo em cada lado do cérebro recebe sinais de ambos os ouvidos, permitindo que lesões no córtex auditivo direito ou esquerdo não causem perda unilateral da audição.(14)

### 1.3 Perda auditiva

A perda auditiva é a incapacidade parcial ou total de ouvir ou discriminar sons, afetando um (unilateral) ou ambos os ouvidos (bilateral).(15) Pode ter origem em qualquer parte do processo auditivo e pode surgir em qualquer grupo etário. No entanto, a sua prevalência aumenta com a idade e quando na presença de fatores de risco como história familiar de perda auditiva, tabagismo, diabetes mellitus, exposição a ruído e medicação ototóxica. A perda auditiva é classificada como condutiva, neurossensorial ou mista.(16)

A perda auditiva condutiva envolve os ouvidos externo e médio e resulta na incapacidade de transmitir as ondas sonoras para o ouvido interno. Esta incapacidade deve-se geralmente à obstrução do canal auditivo externo, normalmente por cera, edema ou resíduos infecciosos ou menos comumente, quistos ou tumores; à lesão da membrana timpânica, por perfuração secundária a otite crónica, barotrauma, explosões ou fraturas ósseas temporais que reduzem a área de superfície disponível para a transmissão do som para os ossículos; ou a lesões do ouvido médio, normalmente por otosclerose, ou seja, deposição óssea anormal na base do estribo que leva à sua fixação na janela oval, evitando vibrações normais.(17)

Por outro lado, a perda auditiva neurossensorial (PANS) engloba as perturbações que afetam o ouvido interno e as vias neurais para o córtex auditivo.(15) Podem surgir devido a lesões nos estereocílios e nas *tip links*, disfunção dos canais de potássio, ou modificação da libertação do glutamato. Tanto as lesões nos estereocílios, *tip links* e disfunções dos canais de potássio causam uma disfunção na transdução sensorial. Por outro lado, uma libertação de glutamato

elevada como se verifica em situações de isquémia/hipóxia, que podem resultar da exposição a ruído elevado ou infeções, leva à morte celular por necrose.(18)

É essencial determinar o carácter da perda auditiva. A distinção é feita com base na história clínica do doente e em exames auditivos de modo a confirmar o diagnóstico, determinar a severidade da doença e terapêutica mais adequada.

### 1.3.1 O papel da melanina

Estabelece-se uma relação entre anomalias na pigmentação, tanto cutânea como oftálmica, e a perda de audição.(19) O pigmento primário da pele, a melanina, é encontrado também no ouvido interno dos mamíferos, e estudos em animais sugerem um papel biológico da melanina na preservação da audição. De modo semelhante à pele, a melanina no ouvido interno é produzida por melanócitos derivados de progenitores da crista neural. Os melanócitos encontram-se no modíolo e na camada intermédia da estria vascular das áreas circundantes do tecido vascular e neural. Estudos sugerem que todas as fases da melanogénese ocorrem nas células intermédias da cóclea e uma vez produzida, a melanina é transportada para o espaço intra-estrial através de melanossomas, onde permanece até ser absorvida pelas células marginais ou basais, localizadas na parede lateral da cóclea. O facto de os melanócitos serem encontrados perto de estruturas vasculares na cóclea e outras estruturas do sistema nervoso central, sugere que a melanina possa ter uma ação protetora contra substâncias nocivas presentes na circulação. A melanina na estria vascular desempenha um papel putativo na proteção auditiva, aparentemente atuando como um captador de radicais livres e como um agente quelante de iões metálicos, protegendo assim contra lesões oxidativas e mantendo níveis normais de cálcio intracelular.(20)

Num estudo utilizando ratos como modelo animal (21), surgiu a hipótese de que os melanócitos e a melanina serem cruciais para o desenvolvimento coclear normal e a interdigitação entre as células basais e marginais na estria vascular. A ausência de melanina pode resultar na perda do potencial endococlear normal (i.e., a diferença de potencial existente entre a perilinfa e endolinfa que é essencial para o processo auditivo (22)), tal como se verifica em ratos com migração deficiente da crista neural e que carecem de melanócitos na pele e estria vascular. Um outro estudo animal em ratinhos,(23) sugeriu que apenas os melanócitos são necessários para uma audição normal. Embora os melanócitos e a produção de pigmentação sejam cruciais

durante o desenvolvimento, a melanina não contribui para a função da estria vascular em ratos adultos.

Curiosamente, noutro estudo de ratos geneticamente modificados (24) com capacidade de sintetizar o precursor da melanina, L-DOPA, mas não a melanina, a audição foi preservada em relação a ratos albinos. Portanto, embora os melanócitos possam desempenhar um papel protetor importante na perda auditiva relacionada com a idade, uma molécula precursora na via de síntese da melanina pode ser responsável por conferir proteção auditiva.

Sabe-se que os melanócitos humanos são encontrados na pele, cabelo, olhos, ouvido interno e meninges. Deste modo, levantou-se a questão de que maneira a cor dos olhos e a etnia podem estar relacionados com a perda auditiva. É possível que indivíduos de olhos escuros, com maior conteúdo de melanina do ouvido interno, estejam mais protegidos contra a perda auditiva induzida pelo ruído. A cor dos olhos, um possível indicador do conteúdo de melanina do ouvido interno, pode ser utilizada para avaliar o risco individual de perda auditiva neurossensorial adquirida.(19) Da mesma maneira, demonstrou-se que indivíduos Americanos de etnia Africana, têm valores de melanina coclear significativamente maiores do que Caucasianos, o que pode estar subjacente à diminuição do risco de perda auditiva relacionada à idade observada em estudos epidemiológicos.(20)

#### 1.4 Avaliação da acuidade auditiva

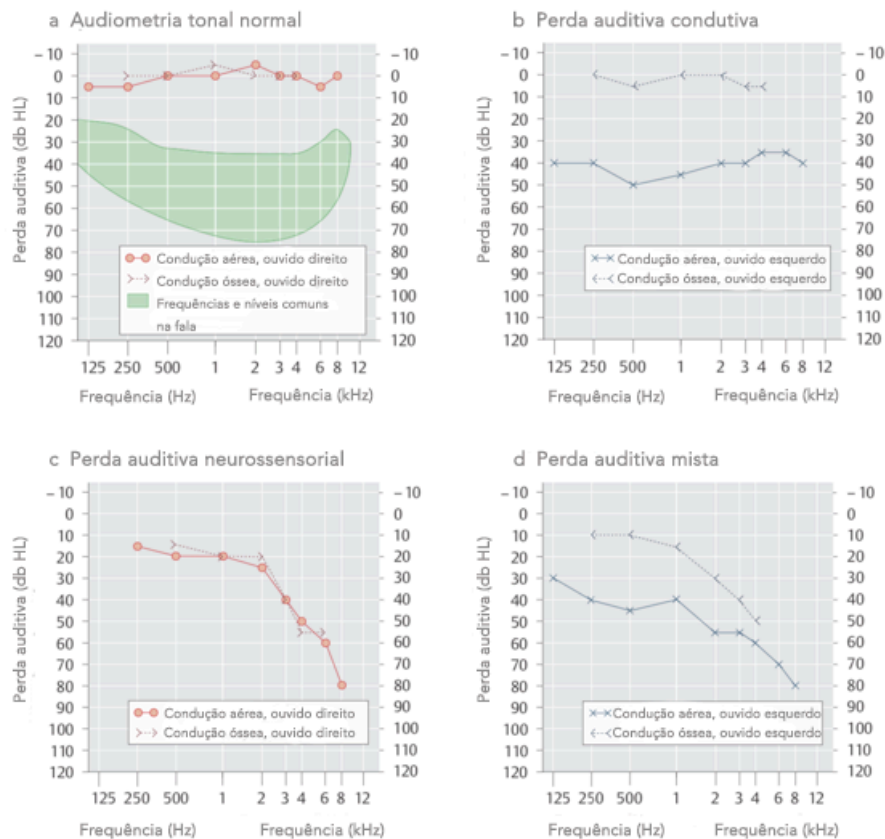
A avaliação da função auditiva é realizada através da análise otológica (estrutural) e audiológica (funcional). Isto deve-se à inter-relação particular entre estrutura e função no sistema auditivo. Podemos caracterizar os diferentes tipos de teste consoante se destinam a analisar o sistema auditivo periférico ou central, bem como se são subjetivos ou objetivos, isto é, se precisam ou não da cooperação do indivíduo para a realização do teste.(11)

##### 1.4.1 Audiometria tonal

O Audiograma Tonal Simples tem a finalidade de determinar a intensidade mínima audível, ou seja, encontrar o limiar auditivo avaliando assim o sistema auditivo periférico. O limiar é geralmente medido a frequências entre 125 e 8 000Hz e, em intensidade entre -10 e 120 dB HL. É realizado separadamente para o ouvido esquerdo e direito, utilizando um audiómetro. Os limiares são testados tanto por via aérea (auscultadores) como por via óssea (vibrador ósseo). O limiar de condução óssea é medido com um vibrador pressionado contra a mastoide ou a

testa. Este dispositivo coloca os ossos e o conteúdo craniano em vibração, transmitindo o som de teste para o ouvido interno. É importante a utilização de técnicas para impedir que o som seja percebido pelo ouvido contralateral, de modo a evitar erros de diagnóstico.

Com calibração adequada e condução sonora normal, os limiares para condução aérea e condução óssea devem ser iguais. Se o limiar de condução aérea for maior do que a condução óssea (isto é, se a percepção por condução aérea exigir um nível de sonoridade maior), o indivíduo tem uma perda auditiva condutiva. Se houver perda auditiva neurossensorial, não será encontrada nenhuma diferença significativa entre os limiares de condução aérea e óssea, mas verifica-se uma perda auditiva parcial predominantemente nas frequências mais elevadas. Uma perda auditiva mista apresenta maior perda de condução aérea em comparação com a condução óssea, indicando condução sonora prejudicada e um limiar aumentado para a condução óssea.



**Figura 7: Exemplos de audiogramas tonais (adaptado de (11))**

A – Audiometria tonal normal; B – Perda auditiva condutiva; C – Perda auditiva neurossensorial; D – Perda auditiva mista.

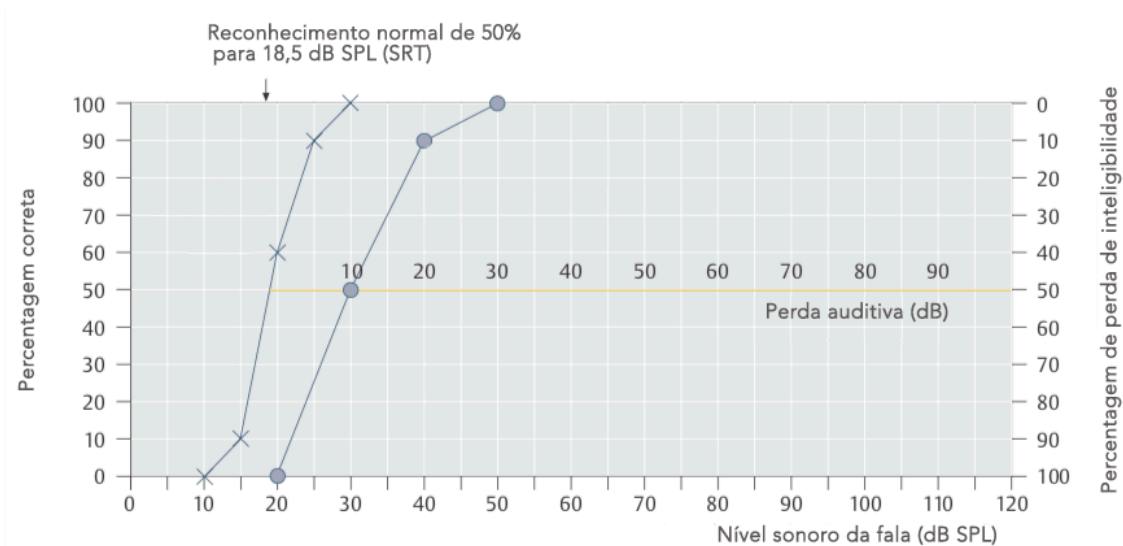
#### 1.4.2 Audiometria vocal

As funções essenciais da audição humana incluem a percepção e o reconhecimento vocal. Consequentemente, é importante verificar a capacidade de discriminação auditiva, para além da acuidade.

O material utilizado para a realização do teste está disponível em formato padronizado. Pode consistir em sílabas, palavras com um determinado número de sílabas ou frases e é apresentado a intensidades definidas, podendo ser exposto apenas a um ouvido, ou a ambos simultaneamente.

O audiograma indica a percentagem de sílabas, palavras ou frases que o sujeito ouviu corretamente em cada série. Assim, o resultado de um audiograma típico depende não apenas da audição, mas também das funções cognitivas, como compreensão da linguagem, avaliando assim não só o sistema auditivo periférico, como também o central. As palavras são apresentadas a uma determinada intensidade, e a percentagem de respostas corretas é contraposta com os níveis do som de teste (em dB SPL). Isso produz uma curva de reconhecimento de fala, também conhecida como função de intensidade de desempenho. Esta função desloca-se para a esquerda e torna-se mais acentuada quando palavras com mais de uma sílaba estiverem a ser testadas. A função de intensidade de desempenho é mais acentuada nos 50% de compreensão e nivelada em níveis inferiores e superiores. A perda auditiva é lida com mais precisão no ponto em que uma linha paralela à abscissa intercepta a curva quase num ângulo reto. Este ponto é denominado limiar de reconhecimento da fala (SRT). A escala para perda auditiva de fala, portanto, é geralmente colocada nos 50% de compreensão.

Em doentes com perda auditiva condutiva, a função de intensidade de desempenho mostra uma mudança paralela em direção a níveis de som mais elevados. Mesmo assim, 100% de compreensão ainda é alcançada em níveis suficientemente altos. A perda auditiva neurossensorial leva a um achatamento da função de intensidade de desempenho para palavras monossilábicas. A perda de inteligibilidade e o declínio no reconhecimento da fala em níveis sonoros mais altos são sinais de processamento anormal da fala, consequência de danos na cóclea ou nas estruturas neurais.(11)



**Figura 8: Exemplo de um audiograma vocal (adaptado de (11))**

### 1.4.3 Impedância timpânica

A impedância de um sistema acústico é uma medida da resistência que o sistema oferece à absorção das ondas sonoras. Um sistema com alta impedância acústica reflete a maior parte da energia sonora e absorve muito pouco. Por outro lado, um sistema com baixa impedância, absorve uma grande quantidade de energia sonora na forma de vibração. A absorção do som também é conhecida como complacência da membrana timpânica.

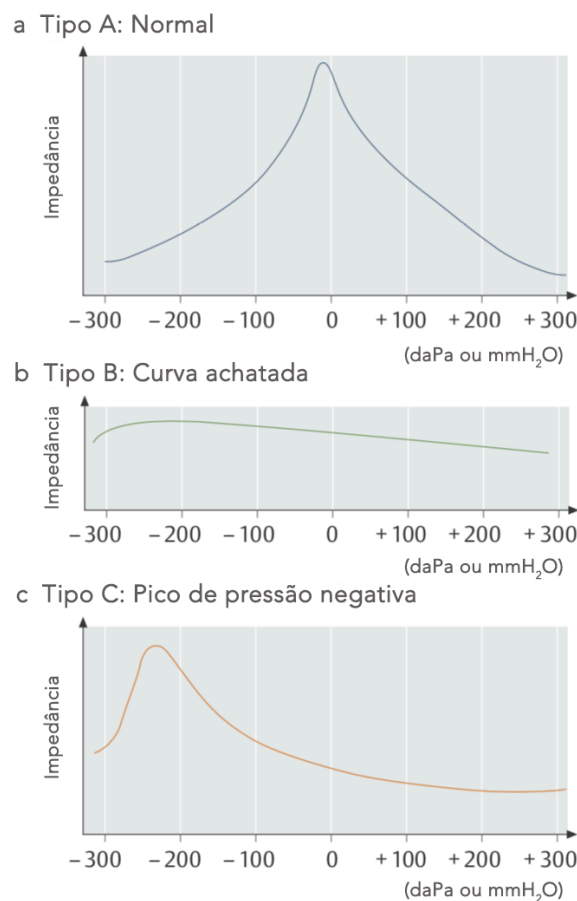
A impedância acústica do meato acústico externo e da membrana timpânica pode ser medida com uma sonda intra-aural. Esta emite um som numa determinada frequência, geralmente 220 Hz, no canal auditivo. O valor da impedância desse som depende do sistema acústico geral que compreende o canal auditivo, a membrana timpânica, o ouvido médio e a cóclea, bem como a frequência do som e fatores individuais. Uma membrana timpânica de vibração livre, por exemplo, absorverá mais energia e refletirá menos do que uma membrana timpânica rígida, sendo o valor da impedância menor.

Dois tipos principais de teste de impedância são realizados clinicamente:

- Timpanometria, que fornece uma representação gráfica das alterações de impedância causadas pela pressão de ar aplicada no canal auditivo externo. Quanto maior for a pressão (positiva ou negativa) no canal auditivo, maior será a "rigidez acústica" da membrana timpânica e menor será sua absorção ou complacência sonora. Mudanças patológicas na membrana timpânica e no

ouvido médio levam a uma mudança na complacência, que se correlaciona clinicamente com várias formas de timpanograma;

- O reflexo acústico, que produz uma alteração da impedância evocada acusticamente. O músculo estapédio contrai como reflexo em resposta a estímulos acústicos de determinada intensidade. Essa contração, tem a capacidade de alterar a impedância do ouvido médio e da membrana timpânica, que pode ser medida com uma sonda colocada no canal auditivo. Com uma audição normal, um som de aproximadamente 80-90 dB HL é suficiente para despoletar o reflexo acústico. O limiar do reflexo acústico é o nível mínimo de pressão sonora necessária para produzir uma mudança mensurável na impedância da membrana timpânica. A ausência do reflexo estapediano ou um limiar aumentado para o reflexo podem ser causados por uma lesão em vários locais na via reflexa.(11)



**Figura 9: Exemplos de timpanogramas (adaptado de (11))**

A – Timpanograma normal; B – Timpanograma de curva achatada que indica imobilidade da membrana timpânica; C – Timpanograma com pico de pressão negativa, consistente com ventilação do ouvido médio prejudicada.

#### 1.4.4 Testes de processamento auditivo central

Os potenciais auditivos evocados (AEPs) permitem avaliar a condução dos impulsos nervosos ao longo da via auditiva em resposta a estímulos sonoros, recorrendo ao uso de elétrodos. As propriedades dos mesmos dependem em parte do tempo em que ocorrem após a apresentação do estímulo acústico, ou a sua latência (em milissegundos). Os AEPs com uma latência curta ocorrem logo após o estímulo e têm origem em estruturas que respondem muito rapidamente aos mesmos.

São distinguidos vários tipos de acordo com os diferentes locais de origem e latência dos AEPs por diferentes técnicas:

- Eletrococleografia (ECochG): mede os potenciais originados na cóclea e no nervo auditivo. Os potenciais têm precisão de aproximadamente 1-3ms após o estímulo ser apresentado;
- Audiometria de resposta auditiva do tronco encefálico (ABR) (também conhecida como audiometria de resposta elétrica do tronco encefálico): mede os potenciais decorrentes das estruturas do nervo auditivo e do tronco encefálico, com latência de até aproximadamente 10ms;
- Audiometria de resposta auditiva de média latência (AMLR): mede os potenciais com latência de 10-100 ms que se originam no tálamo e no córtex auditivo primário;
- Potenciais corticais evocados (CEP) (também conhecido como audiometria de resposta elétrica cortical): mede os potenciais com uma latência de 100-1000ms.(11)

## 2 Acufenos

A prevalência dos acufenos persistentes aumenta com a idade, atingindo um pico entre as pessoas na sétima década de vida, mas tem-se verificado um aumento da prevalência entre as faixas etárias mais jovens na última década, devido ao aumento da exposição a ruídos recreativos prejudiciais.(3)

É bem conhecido que a exposição excessiva a ruído pode causar danos auditivos temporários e crónicos, que podem ser mais ou menos graves, consoante a intensidade e o tempo de exposição. Estudos relataram que 18,8% dos jovens de 18 a 25 anos estão expostos a ruído excessivo em atividades de lazer (i.e., frequentar discotecas e concertos, ouvir música com *headphones/earphones*). O número geral de adolescentes e jovens adultos que experienciaram acufenos temporários após frequentar discotecas ou concertos sem proteção auditiva adequada ou ouvir música através de auscultadores, varia entre 20% e 80% (este intervalo pode ser explicado por uma definição diferente de acufenos temporários, ou seja, 24 horas ou mais).

Experienciar acufenos temporários pode ser um sinal de alerta importante de lesões à audição induzidas pelo ruído, pois este é relatado como um fator-chave para causar danos às células ciliadas externas. Por isso, é muito importante educar os jovens sobre os riscos da exposição ao ruído durante as atividades de lazer e os primeiros sintomas de danos auditivos.(25)

### 2.1 Classificação

Os acufenos podem ser caracterizados quanto à etiologia, duração e ainda quanto à capacidade de serem percebidos pelo examinador, podendo ser classificados como primários ou secundários, agudos ou crónicos e objetivos ou subjetivos, respetivamente.(26)

Os acufenos são classificados como primários se forem idiopáticos e podem ou não estar associados à perda auditiva neurosensorial. Por outro lado, dizem-se secundários se estiverem associados a uma causa subjacente específica. Acufenos agudos devem ser distinguidos dos persistentes, embora não exista uma definição bem aceite de cronicidade; nos ensaios clínicos esta varia de uma duração mínima de 3 a 12 meses. Acufenos subjetivos são aqueles em que apenas o doente consegue ouvir o som, enquanto que acufenos objetivos podem também ser percebidos pelo examinador. Uma forma comum de acufenos objetivos são os acufenos pulsáteis, descritos como produzindo sons de pulsações regulares. Podem ser síncronos ou assíncronos com os batimentos cardíacos, sendo que no primeiro caso, são geralmente causados

por anomalias vasculares, como malformação arteriovenosa, estenose ou dissecções da carótida interna, ou por aumento do fluxo sanguíneo (por exemplo, na anemia). No caso dos acúfenos assíncronos, causas prováveis são mioclonia do ouvido médio ou dos músculos do palato. (1,27)

Numa abordagem terapêutica, para além da classificação dos acúfenos, é também importante questionar o doente relativamente à natureza do som - localização, qualidade e início (gradual ou repentino) - a duração, o efeito na vida diária (sono, trabalho, concentração, humor e atividades sociais) e sintomas associados, incluindo dificuldades de audição.(3)

## 2.2 Causas

Quase qualquer dano às vias auditivas pode resultar em acúfenos, tal como várias condições não auditivas. A principal causa otológica é a perda auditiva, mas esta associação não é simples ou direta, pois algumas pessoas com acúfenos apresentam audiometria normal e, por outro lado, muitas pessoas com perda auditiva não os relatam. Um grande estudo transversal envolvendo crianças e adultos mostrou que 97% dos indivíduos que referiram acúfenos apresentavam perda auditiva concomitante detetada por audiometria de rotina. Por essa razão, é importante a realização de testes audiométricos em sujeitos que reportam esta condição.(28) Otosclerose, doença de Ménière, schwannoma vestibular (neuroma acústico), presbiacusia, perda auditiva súbita e perda auditiva induzida por ruído constituem outras causas otológicas. Vários medicamentos ototóxicos podem desencadear acúfenos, incluindo salicilatos, quinino, antibióticos aminoglicosídeos e alguns dos agentes antineoplásicos, particularmente os fármacos à base de platina. Causas infecciosas incluem otite média e sequelas da doença de Lyme, meningite, sífilis, entre outros.

Outros fatores, como obesidade, tabagismo, consumo de álcool, traumatismo craniano prévio, história prévia de arterite e hipertensão, foram sugeridos como possíveis fatores de risco, e alguns resultados sugeriram uma pequena predisposição genética. Os acúfenos também têm várias comorbidades, particularmente ansiedade, depressão e disfunção da articulação temporomandibular.(4)

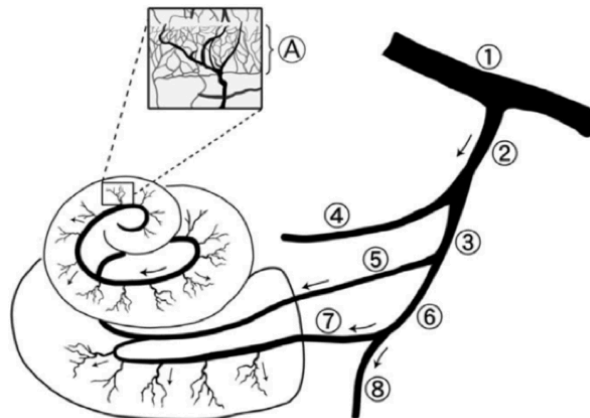
É necessária uma abordagem multidisciplinar integrada para um diagnóstico abrangente dos acúfenos. Apesar de raros, quando estes não são diagnosticados nem tratados, podem tornar-se uma ameaça à vida se forem acompanhados por depressão severa com ideação suicida. O diagnóstico diferencial também se deve concentrar em subgrupos específicos de acúfenos com causas definidas que podem beneficiar de tratamentos específicos. As etapas de diagnóstico

básicas são recomendadas para todos os doentes e devem incluir um histórico do caso detalhado, avaliação da gravidade dos acúfenos, exame clínico do ouvido e medição audiológica dos acúfenos e da função auditiva.

Para muitos doentes, estes primeiros passos são suficientes para o diagnóstico, e o aconselhamento é suficiente para o tratamento. A próxima etapa no algoritmo de diagnóstico é a diferenciação entre acúfenos pulsáteis e não pulsáteis. Como referido anteriormente, nos acúfenos pulsáteis, a percepção do som é sincronizada com os batimentos cardíacos e o exame neurovascular é necessário. Doenças como malformação arteriovenosa, trombose sinusal, hipertensão intracraniana benigna e bulbo jugular alto podem ser as causas principais.(27)

### 3 Microcirculação do ouvido interno

O ouvido interno é constituído por apenas uma artéria terminal, a artéria labiríntica, também denominada de artéria auditiva interna, que deriva principalmente da artéria cerebelar anterior inferior (ACAI). Dentro do canal auditivo interno, a artéria labiríntica divide-se em dois ramos principais: a artéria vestibular anterior e a artéria coclear comum.

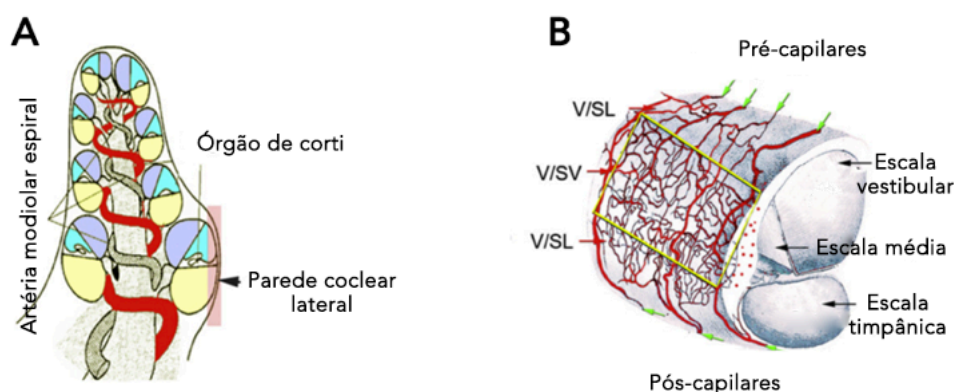


**Figura 10: Microcirculação do ouvido (adaptado de (29))**

1 - ACAI; 2 – Artéria labiríntica; 3 – Artéria coclear comum; 4 – Artéria vestibular anterior; 5 – Artéria coclear; 6 – Artéria vestíbulo-coclear; 7 – Ramo coclear; 8- Ramo vestibular; A – Capilares da estria vascular.

A artéria vestibular anterior, dirige-se para o nervo vestibular e irriga o utrículo e os canais semicirculares. Por outro lado, a artéria coclear comum origina dois ramos principais: a artéria vestíbulo-coclear, que ainda se divide em ramo vestibular e ramo coclear, que vai irrigar a parte inferior do sáculo e a ampola do canal semicircular posterior; e a artéria coclear, como ramo terminal, que passa a denominar-se de artéria modiolar após entrar no modíolo.(29) Esta última, é considerada a artéria principal da cóclea. Ramifica-se de forma centrífuga e irradia pela escala vestibular sobre a lâmina espiral (*Figura 10 A*). A artéria modiolar emite ramos radiais para a parede coclear lateral que formam os dois sistemas de capilares principais no ligamento espiral e na estria vascular. Por sua vez, estes dois sistemas de capilares formam quatro redes distintas que são dispostas em paralelo na parede lateral da cóclea (*Figura 10 B*). As redes são:

- Rede capilar supra-estrial (sistema de arteríolas) do ligamento espiral. A sua localização e disposição sugerem que funcionem como um filtro de plasma para a perilinfa (esta também pode ter origem nesta rede);
- A rede capilar pós-estrial (sistema venoso) do ligamento espiral;
- A rede capilar ad-estrial (sistema capilar verdadeiro) do ligamento espiral;
- Os capilares da estria vascular. Os maiores ramos das arteríolas radiantes entram na estria vascular, onde se dividem para formar a rede estrial com múltiplas anastomoses.(30)



**Figura 11: Microcirculação do ouvido (adaptado de (30))**

V/SL – Vasos do ligamento espiral; V/SV – Vasos da estria vascular.

A artéria modiolar é do tipo flexuoso na sua morfologia, sendo que ao longo do seu trajeto no interior do modíolo, adapta a sua trajetória à morfologia coclear. Esta flexuosidade deve-se à necessidade de diminuir as pulsações e pressão arterial na circulação arterial da cóclea, de modo a evitar qualquer traumatismo às estruturas do órgão de Corti, fornecendo simultaneamente uma vascularização arterial otimizada às estruturas neuro-sensoriais.(31)

O volume do fluxo sanguíneo coclear é extremamente pequeno, estimado na ordem de 1/1 000 000 do débito cardíaco total nos humanos. O fluxo é não pulsátil e anatomicamente distante (> 100 mm) das células ciliadas sensoriais, de modo a minimizar a perturbação acústica do fluxo sanguíneo na transdução das células ciliadas.(30)

O facto de se tratar de uma artéria anatómica e fisiologicamente terminal, implica que a vascularização arterial para as estruturas neuro-sensoriais da cóclea dependam desta artéria, não

havendo anastomoses a nível do modíolo que possam restabelecer a vascularização arterial no caso de, por exemplo, isquemia ou trombose arterial.(31) Assim, devido a este tipo de circulação terminal, disfunções vasculares podem prejudicar a microcirculação coclear, levando assim a danos no ouvido interno.

Os vasos pré-capilares e pós-capilares do ligamento espiral, têm paredes vasculares com células musculares lisas, que desempenham um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo na parede lateral. Em contraste, os capilares da estria vascular, são epitélios vasculares altamente especializados. Têm um papel menor na regulação do fluxo sanguíneo, mas um papel crucial na manutenção do potencial endococlear, transporte de iões e equilíbrio de fluido endolinfático essencial para a sensibilidade do ouvido.(30)

### 3.1 Autorregulação

O suprimento normal de sangue para a cóclea é extremamente importante para estabelecer o potencial endococlear e sustentar a produção de endolinfa. A microcirculação coclear anormal é considerada um fator etiológico na perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva relacionada com a idade (presbiacusia), perda auditiva súbita ou função vestibular e doença de Ménière.

A estimulação sonora do ouvido interno impõe uma demanda de energia que requer o fornecimento eficaz de oxigénio e glucose. Para perfazer esses requisitos e, ao mesmo tempo, eliminar os metabolitos com eficácia, é necessário um fluxo sanguíneo coclear (CoBF) bem regulado. Para a regulação do CoBF, a sua forte autorregulação desempenha um papel importante. Uma diminuição significativa na pressão arterial sistémica, causa apenas uma ligeira alteração no fluxo sanguíneo coclear. A rápida recuperação do CoBF que ocorre durante a oclusão da artéria cerebelar inferior anterior, o principal suprimento de sangue para o ouvido, é uma indicação adicional da autorregulação.(30)

## 4 Disfunção vascular

A presença de distúrbios no ouvido interno tem estado frequentemente associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares (como obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias, inflamação sistêmica), bem como doenças cardiovasculares propriamente ditas (hipertensão, aterosclerose, doença cerebrovascular, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca crônica e doença renal crônica). Como esperado, a maioria dos estudos sobre a associação entre doenças sistêmicas e disfunção do ouvido interno apoiam um envolvimento direto ou indireto do sistema cardiovascular, o que pode afetar significativamente a função de qualquer órgão sensorial com as características anatómicas do ouvido interno.(32) Como mencionado anteriormente, a cóclea é considerada um órgão terminal, pois o sangue é suprido principalmente por uma única artéria, como é o caso da retina, do coração e dos rins. Este tipo de vascularização, torna o órgão particularmente vulnerável a qualquer alteração circulatória.(33)

Na generalidade dos casos, os acufenos são subjetivos e não pulsáteis. Em contrapartida, os acufenos pulsáteis, em que o som está sincronizado com o batimento cardíaco do doente, é relativamente incomum, sendo responsável por menos de 10% dos casos.(34) Os acufenos pulsáteis, para além de poderem ser classificados como subjetivos ou objetivos, como referido anteriormente, também podem ser de origem vascular ou não-vascular. Acufenos vasculares são ainda classificados com base na sua etiologia, que pode ser venosa ou arterial. No caso dos acufenos objetivos, as causas arteriais mais comuns estão incluídas a aterosclerose, hipertensão, aneurismas arteriais intracranianos, malformações arteriovenosas (MAVs) ou fistulas (FAVs) e artérias carótidas internas tortuosas. As causas venosas incluem anomalias do bulbo jugular e seio sigmóide e veias emissárias dilatadas da mastóide.(35–37) Assim, surgem tanto do aumento do fluxo sanguíneo, como também da estenose de um lúmen vascular.(38) Os acufenos subjetivos estão associados a malformação arteriovenosas, fistula carótido-cavernosa traumática ou espontânea, aneurismas intracranianos, tumores vasculares do osso temporal e ângulo ponto-cerebeloso, displasia fibromuscular, acufenos venosos cervicais e bulbo jugular elevado.(39)

Para perceber como a disfunção vascular pode estar relacionada com o desenvolvimento de acufenos, será de maior relevância perceber de que maneira as disfunções que são mais comuns podem afetar o ouvido interno.

#### 4.1 Hipertensão arterial

A associação entre hipertensão e predisposição para doenças do foro auditivo é notória, no entanto, o seu mecanismo permanece desconhecido. Um estudo (40) em animais de ratos de ambos os sexos, observou a função e morfologia da cóclea do rato espontaneamente hipertenso (SHR) comparando com ratos Wistar-Kyoto normotensos de várias idades (WKY), que serviram de controlo. Através de eletrococleografia, verificou-se que nos WKY, a amplitude auditiva máxima diminuiu e o limiar auditivo aumentou com a idade, de maneira gradual. Já nos SHR, a amplitude máxima diminuiu de maneira mais abrupta com a idade e o limiar auditivo aumentou mais rapidamente. O estudo também revelou uma diferença proeminente nas alterações morfológicas da cóclea. Nos WKY, verificou-se danos na cóclea e estria vascular após 12 meses, mas não uma deterioração significativa das células ou tecidos, apenas aos 24 meses se verificou mudanças degenerativas na estria vascular. Já nos SHR, a cóclea, principalmente a estria vascular, apresentou danos significativos aos 3 meses. Este estudo evidenciou que o principal local de lesão coclear causada pela hipertensão era muito provavelmente a estria vascular.

Estando o fluxo sanguíneo coclear relacionado com a pressão arterial (PA), é óbvio que aumentos na PA conduzam a aumentos no fluxo sanguíneo coclear. No entanto, como referido anteriormente, o suprimento de sangue à cóclea também está sujeito a autorregulação. O mecanismo autorregulatório está mais ativo em modelos animais hipertensos (i.e., SHR) em que este mecanismo reduz a perfusão da cóclea durante aumentos da PA. Essa redução relativa do fluxo sanguíneo coclear é uma resposta adaptativa dos vasos que fornecem sangue à cóclea.(41)

Em estudos animais, apesar de se verificarem aumentos semelhantes de PA tanto em SHR como em WKY durante a infusão sistémica do potente agente vasoconstritor angiotensina II, verificou-se elevações significativamente menores no fluxo sanguíneo coclear no SHR em comparação com o WKY. Devido a estes resultados, sugere-se que os SHR apresentam um mecanismo autorregulatório exagerado de controlo do fluxo sanguíneo coclear que, em momentos de alta necessidade metabólica, pode impedir a perfusão necessária da cóclea. A diminuição do transporte de oxigénio e nutrientes pode levar a danos celulares.(41,42)

Assim, uma possível teoria que relacione a hipertensão arterial com o desenvolvimento de acufenos, é que para além do mecanismo autorregulatório da cóclea poder comprometer a perfusão e assim o transporte de oxigénio e nutrientes, também os danos que se verificam na

estria vascular vão agravar esta situação, culminando em danos celulares que podem estar na origem dos acufenos.

Vários estudos realizados em humanos tentaram aferir uma relação entre hipertensão e acufenos. Um estudo (43) mostrou que a prevalência de acufenos é maior em indivíduos com hipertensão (45,8%) do que naqueles sem hipertensão (39,2%) e a probabilidade de desenvolver acufenos é maior em pessoas hipertensas, embora a diferença não tenha sido significativa após o ajuste para a idade. Uma revisão sistemática (44) sobre hipertensão e acufenos concluiu que existe uma associação, embora a relação entre a causa e o efeito não esteja bem definida. Os autores afirmaram também que as alterações na microcirculação coclear causadas pela hipertensão podem ser fatores de apoio na fisiopatologia dos acufenos.

Um outro estudo (45) que também demonstrou uma associação entre acufenos e hipertensão arterial (prevalência de hipertensão em doentes com acufenos de 44,4% comparativamente a 31,4% em doentes sem acufenos) enfatizou a associação, especialmente em indivíduos mais velhos. Dados deste estudo demonstraram também que a utilização de fármacos tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos tiazídicos, diuréticos poupadores de potássio e bloqueadores dos canais de cálcio é mais prevalente em doentes hipertensos com acufenos do que no grupo de controlo. Estas descobertas têm uma correspondência parcial com estudos anteriores (46) e podem representar uma eventual ototoxicidade destes medicamentos que pode estar relacionada ao desenvolvimento de acufenos.

#### 4.2 Aterosclerose

Estenose dos principais vasos de fornecimento da cóclea, como as artérias carótida interna, vertebral e basilar ou de drenagem, como a veia jugular, compromete diretamente a circulação coclear, sem envolvimento de qualquer patologia vascular intrínseca sistémica ou específica do ouvido interno.(33)

Um estudo animal (47) refere que ratinhos com aterosclerose apresentaram alterações na morfologia coclear. A oclusão experimental dos próprios vasos sanguíneos cocleares em modelo animal,(48) demonstrou reduzir o fluxo sanguíneo coclear em 35%, resultando numa oxigenação coclear drasticamente reduzida e disfunção auditiva bem documentadas, através de medições de electrococleografia e resposta do tronco cerebral auditivo.

O desenvolvimento de placas de ateroma na artéria carótida interna é uma causa comum de acufenos em pessoas com mais de 50 anos de idade (38,49) especialmente quando estão

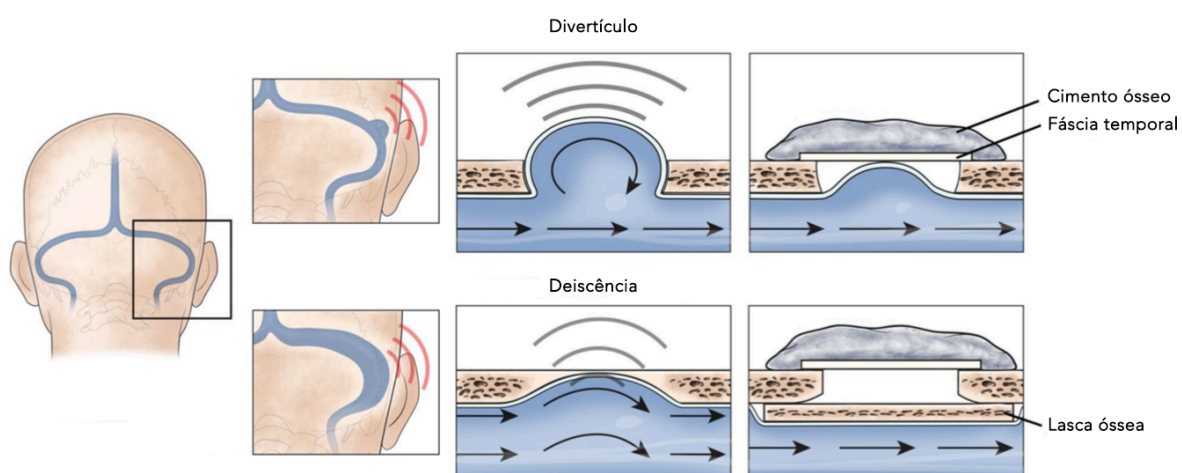
presentes fatores de risco como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo. Em alguns destes indivíduos, os acúfenos podem ser a primeira manifestação da aterosclerose na artéria carótida.(50)

Assim, uma das consequências da aterosclerose será isquemia, impedindo a perfusão necessária da cóclea.(33) Se o mecanismo de autorregulação da cóclea não for capaz de assegurar as necessidades metabólicas da mesma, a sua integridade pode ser comprometida, levando a danos celulares que podem estar na origem e/ou agravamento de acúfenos.

#### 4.3 Anomalias anatômicas

Anomalias da parede do seio sigmóide (SSWAs) são um diagnóstico cada vez mais reconhecido na investigação de acúfenos pulsáteis. O seio sigmóide é um dos seios venosos da dura-máter, segue um trajeto em forma de “S” na fossa craniana posterior, formando ranhuras profundas nos ossos temporal e occipital. O cerebelo é drenado pelas veias cerebelares superior e inferior, drenando consecutivamente para os seios transversais e sigmóides.(51)

Este espectro de anomalias inclui uma placa do seio sigmóide fina, mas intacta, deiscência focal da placa do seio sigmóide (SSWD) e divertículo do seio sigmóide (SSD). Também é possível que coexistam mais do que uma anomalia.(52)



**Figura 12: Representação esquemática da relação anatômica entre o seio sigmóide e o ouvido interno (adaptado de (53))**

Alguns estudos constataram que a prevalência de SSWA é de cerca de 20% em doentes com acufenos pulsáteis (37) e outros indicam que 86,4% dos acufenos pulsáteis venosos estão associados ao SSWA.(54) A anomalia mais comum identificada num estudo em humanos (37) em que se avaliou doentes com acufenos pulsáteis constantes, foi o divertículo da superfície lateral do seio sigmóide (11 de 54 indivíduos no total).

Embora existam fortes suspeitas que os acufenos pulsáteis devem ser causados por fluxo sanguíneo anormal, as alterações hemodinâmicas exatas permanecem desconhecidas, tornando-se difícil chegar a um diagnóstico etiológico preciso. Assim, foi realizado um estudo (55) com o objetivo de ilustrar as alterações hemodinâmicas em indivíduos com acufenos pulsáteis com SSWA através de cine-ressonância magnética codificada por velocidade *in vivo*. Todos os indivíduos com SSWA confirmado por angiotomografia computadorizada/venografia por tomografia computadorizada (ATC/VTC) foram submetidos a reconstrução da placa sigmóide. Os acufenos desapareceram completamente em nove pessoas e diminuíram significativamente em seis após a cirurgia, num total de 15 pessoas, apoiando assim a existência de uma relação. Relativamente às alterações hemodinâmicas, verificou-se que indivíduos com SSWA apresentam um aumento do fluxo sanguíneo reverso, que pode estar associado à ocorrência de fluxo sanguíneo turbulento, culminando em acufenos. A placa sigmóide intacta pode atuar como um isolante e impedir a transmissão de ruído do seio sigmoide para a cóclea. Quando a integridade da placa sigmóide é destruída, essa característica de isolamento também pode ser comprometida.

Embora as SSWA tenham sido relatadas como possível causa de acufenos em estudos anteriores e tenha sido confirmado por cirurgia, também foram encontradas em alguns indivíduos sem acufenos,(56) por isso será importante a realização de mais estudos para tentar comprovar a sua relação.

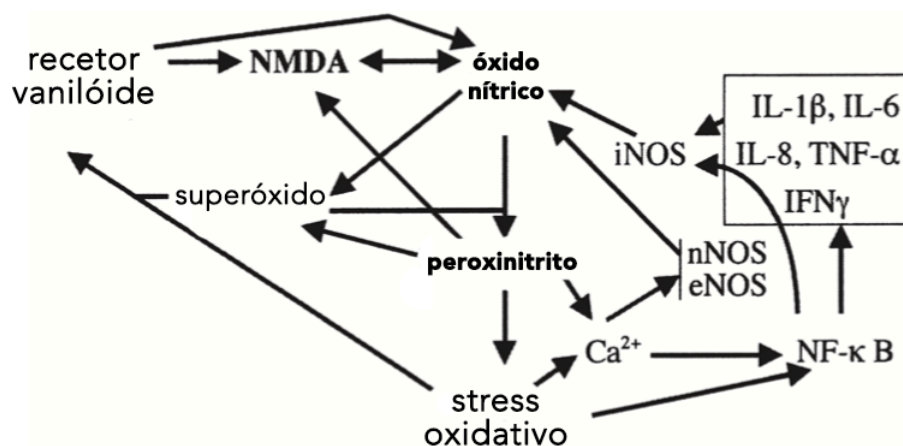
Outro estudo (57) observou as características demográficas de indivíduos com SSWA, mostrando que a maioria era do sexo feminino, com idades entre 25 e 40 anos, com índice de massa corporal aumentado, muito semelhante à população de doentes com hipertensão intracraniana idiopática (HII) – sugerida como a causa mais comum de acufenos pulsáteis. Esses estudos sugerem uma associação potencial entre HII e SSWA, e uma possível explicação para acufenos pulsáteis em indivíduos com HII. Trabalhos adicionais são necessários para elucidar a natureza desta associação e qualquer mecanismo fisiopatológico potencial ligando HII e a formação de SSWA.(52)

#### 4.4 Mecanismos vasculares subjacentes aos acúfenos

A função normal do ouvido interno é dependente de ambientes extracelular e intracelular apropriados. Um fator importante, como em qualquer órgão, é o aporte eficiente de oxigênio e nutrientes, o seu metabolismo e remoção de resíduos. Dos muitos fatores que contribuem para a homeostasia do ouvido interno, o fluxo sanguíneo há muito que é considerado um fator-chave. Consequentemente, alterações no fluxo sanguíneo coclear são vistas como possível etiologia para muitos distúrbios auditivos.(58)

Como descrito anteriormente, uma das manifestações da disfunção vascular é a isquemia. A questão que se levanta é qual o mecanismo vascular que pode levar à percepção dos acúfenos. Um estado de diminuição exagerada do fluxo sanguíneo para um determinado tecido ou órgão em comparação com a sua necessidade metabólica é definido como isquemia. Durante um período agudo e transitório de isquemia as células são privadas de oxigênio, levando a uma maior atividade mitocondrial e aumento da produção do radical superóxido. Durante a fase de reperfusão, há um suprimento abundante de oxigênio que pode ser usado para originar mais superóxido, ou para reagir com o superóxido existente e criar outras espécies reativas de oxigênio (ROS).(59) Assim, uma consequência direta da isquemia é o stress oxidativo, observando-se altos níveis de marcadores do mesmo (i.e., malondialdeído, 4-hidroxi-nonenal, mieloperoxidase, glutatona peroxidase, L-arginina, L-ornitina, trombomodulina e fator de von Willebrand) no sangue venoso cerebral de doentes com acúfenos idiopáticos.(60–62)

Alguns autores propõem que a isquemia, como um fator capaz de despoletar acúfenos, pode através do aumento dos níveis de superóxido, iniciar um ciclo bioquímico, o ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> (*Figura 13*). Este pode ser desencadeado por várias causas, sendo que estas devem ser capazes de provocar o aumento de elementos do ciclo, como acontece após um episódio isquémico.



**Figura 13: Mecanismo do ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> (adaptado de (63))**

A maioria dos elementos do ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> foram estudados em humanos ou modelos animais de acufenos (ou ambos), e cada um deles, é relatado como elevado, apoiando esta teoria.(64–66) Para além disso, vários elementos do ciclo podem estimular a percepção dos acufenos. O papel da atividade glutamatérgica excessiva, incluindo a atividade dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) no processo de transdução auditiva, mostra que esses elementos do ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> devem ser capazes de produzir a sensação de acufenos. Tanto o óxido nítrico (NO) como o cálcio intracelular também podem ter um papel na transdução auditiva. O peroxinitrito é capaz de produzir morte celular por apoptose e pode ser responsável em parte pela morte celular na cóclea e conseqüentemente, pelo dano epitelial. Outro aspeto que apoia este mecanismo é o facto de que não só os elementos do ciclo NO/ONOO<sup>-</sup> estão elevados em indivíduos com acufenos, como diminuí-los produz melhorias, sugerindo um papel causal significativo.(63)

#### 4.4.1 Papel da neuroplasticidade

Atualmente, está bem estabelecido que muitas formas de acufenos refletem uma interação complexa entre os mecanismos periféricos e centrais da via auditiva. Os acufenos podem ser vistos como tendo um componente coclear relacionado à fase aguda e um componente central associado à manutenção dos acufenos a longo prazo. Embora os mecanismos centrais sejam importantes para explicar a geração da atividade relacionada aos acufenos, muitos desses parecem ser desencadeados por uma redução da atividade coclear. Assim, tem sido sugerido

que os acúfenos podem surgir devido à morte das células ciliadas, que levam a uma diminuição do *output* neuronal da cóclea para o cérebro e conseqüentemente à geração de mecanismos de compensação no sistema nervoso central, resultando em hiperatividade neural. Uma regulação positiva da atividade na via auditiva central, é um esforço compensatório para neutralizar a falta de estimulação, levando falsamente à percepção de um som não existente. O mecanismo de compensação que ocorre no sistema nervoso central denomina-se de "plasticidade homeostática". Trata-se de um fenômeno pelo qual os neurónios auditivos do cérebro adaptam as suas conexões sinápticas na tentativa de manter uma rede neuronal semelhante à anterior ao dano periférico.(67)

#### 4.5 Lesão auditiva

Vários danos auditivos constituem causas comuns de acúfenos, dos quais se destaca a perda auditiva induzida por ruído, presbiacusia e doença de Ménière. Uma questão relevante é como é que estas podem interferir com a função vascular da cóclea e originar acúfenos.

Vários estudos histológicos e fisiológicos demonstraram sinais de redução da circulação (contração dos vasos e hipóxia coclear) e inflamação, incluindo a infiltração de leucócitos e aumento de moléculas de adesão celular na cóclea após exposição a sons de elevada intensidade.(68) Um estudo recente (30) mostra que a exposição a ruído reduz a velocidade dos eritrócitos em comparação com o grupo de controlo, provoca aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente indutor de rutura vascular, e causa ainda a desregulação das enzimas ciclooxigenase (COX), o que pode diminuir os níveis endógenos de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), um vasodilatador, na cóclea. A redução de PGE<sub>2</sub>, pode ser a causa de isquemia coclear induzida pelo ruído. O ruído de alto nível pode levar a um edema agudo da estria vascular,(69) que está associado à perda de células intermédias da estria. O edema desaparece com o tempo, mas a perda de células intermédias é permanente.(70) Conseqüentemente, o tamanho global da estria vascular diminui como resultado a longo prazo da exposição a ruído. Surgiram também estudos que mostraram o aparecimento de ROS e radicais livres durante e após a exposição ao ruído, o que pode também ter um papel fundamental para o desenvolvimento de acúfenos. (71)

No caso da presbiacusia, alterações na viscosidade do sangue e rigidez dos glóbulos vermelhos, também foram correlacionadas com a perda auditiva de alta frequência em sujeitos humanos idosos. Para além disso, num estudo (72) realizado em ratos, demonstraram-se reduções

estatisticamente significativas da velocidade média dos glóbulos vermelhos em função da idade, acompanhadas de aumentos da permeabilidade capilar. Foram observados aumentos de depósitos de imunoglobulinas e laminina em membranas basais espessadas de capilares envelhecidos. Em humanos (73) observou-se uma perda gradual de capilares no ligamento espiral da escala do vestíbulo relacionada com a idade.

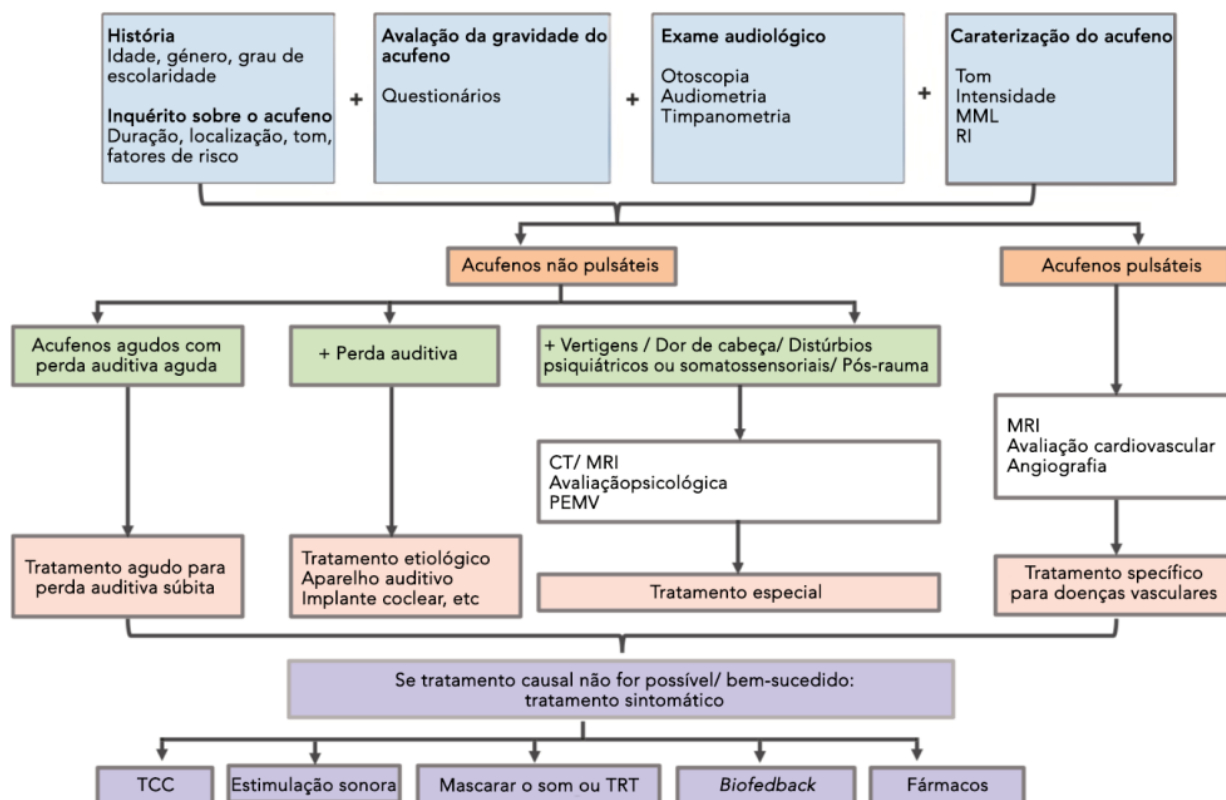
Na doença de Ménière, a hidropsia endolinfática, uma condição em que existe um excesso de endolinfa, está muitas vezes presente, podendo a autorregulação do fluxo sanguíneo coclear ser anormal nestes casos. Num estudo (74) mediram o fluxo de sangue coclear em porquinhos da Índia com hidropsia endolinfática, enquanto a pressão sanguínea sistémica foi diminuída pela remoção de sangue total. A diminuição do fluxo de sangue coclear foi maior no lado do ouvido hidrópico comparativamente ao lado intacto. Estudos de ossos temporais humanos, revelaram que o canal endolinfático e o saco foram degenerados na maioria dos doentes com a doença de Ménière com hidropsia endolinfática. Ao longo do ducto endolinfático, a drenagem venosa através da veia do aqueduto vestibular pode ser perturbada nesses doentes, sendo que esta drenagem é crucial para a mecânica do fluido do ouvido interno.(75)

## 5 Abordagem terapêutica

Os acúfenos apresentam-se como clinicamente heterogêneos no que diz respeito à sua etiologia, às suas características perceptivas e aos seus fatores moduladores. Com tamanha heterogeneidade clínica, assume-se que existem diferentes formas de acúfenos, que também diferem na sua fisiopatologia subjacente e presumivelmente diferem na resposta a intervenções terapêuticas específicas.

A gestão dos acúfenos deve ser individualizada e multidisciplinar, uma vez que estes podem ser sintomas de uma variedade de perturbações subjacentes e podem ser acompanhados por diferentes comorbilidades.<sup>(76)</sup> Primeiramente, é necessário fazer um diagnóstico que deve incluir uma história detalhada do caso, avaliação da intensidade dos acúfenos, exame audiológico e a caracterização dos acúfenos. Consoante os resultados obtidos nesta primeira avaliação, pode ser necessária a realização de mais testes, de modo a avaliar em detalhe o tipo de acúfenos. Se os acúfenos forem secundários, ou seja, se existir uma causa subjacente específica, a abordagem terapêutica deve ser no sentido de tratar a lesão primária. Se por outro lado se tratarem de acúfenos primários, ou se o tratamento causal não for possível ou não for bem-sucedido, a próxima abordagem é o tratamento sintomático, que inclui a terapêutica cognitivo-comportamental (TCC), dispositivos para mascarar o som, terapia sonora de reabilitação (TRT), estimulação sonora ou farmacoterapia, que se destinam a ajudar a combater o caráter incomodativo dos acúfenos (*Figura 14*).

Com base no mecanismo proposto que relaciona a disfunção vascular e o desenvolvimento de acúfenos, a abordagem terapêutica escolhida deve ser no sentido de reverter este mecanismo.



**Figura 14: Fluxograma para diagnóstico e estratégias de tratamento (adaptado de (77))**

### 5.1 Melatonina

A melatonina é um neurotransmissor da classe das indolaminas, sintetizada principalmente pela glândula pineal. A melatonina pode influenciar as ações de promoção do sono, de regulação do ritmo circadiano e também através da redução da temperatura corporal, através da ativação específica nos seus recetores, MT1 e MT2.(78) No entanto, a melatonina acaba por desempenhar mais funções. Esta exerce alterações vasculares favoráveis que consistem essencialmente numa condição hemodinâmica mais estável, resultando numa perfusão labiríntica mais regular e, conseqüentemente, num efeito protetor contra a hipóxia neste órgão terminal. Foram também descritas ações antioxidantes e de captação de radicais livres e, para além disso, parece interferir com os sistemas periféricos e autonómicos centrais, resultando numa diminuição do sistema adrenérgico e aumento da atividade colinérgica.(79)

Sendo que uma das principais conseqüências dos acufenos é o desconforto que estes causam e que pode afetar fortemente a qualidade do sono e visto que a hipóxia e stress oxidativo parecem

ser responsáveis pela sua etiologia, a utilização da melatonina surgiu como uma possível opção terapêutica.(80)

Um estudo que avaliou a resposta ao tratamento com melatonina (81), verificou uma redução dos acúfenos, naqueles que tinham uma duração superior a 6 meses. Outro estudo (82) demonstrou que os doentes com acúfenos severos apresentam mais benefícios comparativamente aos doentes com acúfenos ligeiros e que 46% dos indivíduos verificaram uma melhoria na qualidade do sono relativamente ao grupo de controlo.

## 5.2 Ginkgo biloba L.

O extrato das folhas de *Ginkgo biloba* L. é utilizado para tratar os sintomas da doença de Alzheimer em fase inicial, demência vascular, claudicação periférica, e acúfenos de origem vascular.(83) Os compostos bioativos mais importantes enquadram-se em duas categorias: flavonóides (glicosídeos ginkgo-flavona) e terpenóides (ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeo).(84) Existem várias formulações comercialmente disponíveis, mas a maioria dos estudos concluíram que o extrato Egb761 é o mais eficaz,(85–87) contendo este 24% de glicosídeos de ginkgo-flavona e 6% de terpenóides.(83)

Têm sido propostos vários mecanismos de ação com potencial impacto nos acúfenos, destacando-se os seguintes efeitos:

- Efeito vasodilatador (alterando o tónus dos vasos sanguíneos), promovendo o aumento do fluxo sanguíneo. Estudos em animais e humanos mostraram que o *Ginkgo biloba* L. pode aumentar o fluxo sanguíneo cutâneo, cardíaco e cerebral;
- Antagonismo do fator de ativação plaquetária (PAF). Este efeito é específico para os ginkgolídeos (predominantemente B). O PAF promove a agregação plaquetária, desgranulação de neutrófilos e produção de ROS. Os ginkgólidos parecem proteger contra a hipóxia derivada da isquémia cerebral em animais e humanos;
- Atividade antioxidante, incluindo eliminação de radicais livres, inibição indireta da formação de radicais livres, regulação do stress oxidativo e anti-peroxidação lipídica;
- Mudanças no metabolismo dos neurónios e restauração de deficiências relacionadas à idade em sistemas de neurotransmissores centrais.(84)

Como referido anteriormente, alterações vasculares que impeçam o suprimento de sangue necessário para a cóclea, culminando em isquémia, num processo de stress oxidativo e na morte

de células ciliadas, estão na base de um possível mecanismo que explica a etiologia dos acúfenos. Assim, a manutenção de um fluxo sanguíneo apropriado por parte deste extrato, juntamente com as suas propriedades antioxidantes, podem justificar o seu efeito positivo no tratamento dos acúfenos.

Existem muitos estudos sobre os efeitos do *Ginkgo biloba* L. no tratamento de doentes com acúfenos, sendo que a maioria deles, acaba por ter resultados contraditórios.(88) Por um lado alguns estudos relataram que o *Ginkgo biloba* L. é eficaz (86,88–90) enquanto que outros referiram-no como ineficaz.(91–93) A eficácia de um extrato vegetal depende da sua composição, que é determinada pelo processo de extração, da biodisponibilidade dos seus compostos ativos, que depende da composição e da formulação galénica, e da sua dosagem. Produtos feitos a partir da mesma espécie vegetal por processos de produção diferentes, não podem ser assumidos como bioequivalentes. Por conseguinte, não é possível generalizar os resultados de estudos de um extrato específico para outros produtos. Assim, a junção de estudos de diferentes produtos à base de *Ginkgo biloba* L. e a tentativa de retirar uma conclusão geral sobre a eficácia de todos eles, não é viável. A questão não é se algum tratamento pode beneficiar o doente individual, mas qual o tratamento mais apropriado.(85)

Um estudo (94) visou mostrar a eficácia da conjugação terapêutica de aparelhos auditivos associados ao extrato EGb761, sendo que se verificou uma melhoria significativa na perceção da intensidade e gravidade dos acúfenos. Foi possível observar que esta associação apresenta melhoria significativa na comparação pré e pós-tratamento, pois para além dos efeitos terapêuticos do *Ginkgo biloba* L., é possível diminuir a perceção e a gravidade dos acúfenos pelo enriquecimento do som ambiente.

Para além do *Ginkgo biloba* L., estudos mais recentes começaram a avaliar a eficácia de outros suplementos herbais, incluindo o *Ginseng*, cujas substâncias ativas são denominadas ginsenosídeos. O *Ginseng* vermelho refere-se ao tipo que é seco após a vaporização, que pode ter propriedades benéficas não encontradas no *Ginseng* fresco.(95)

O *Ginseng* vermelho Coreano (KRG) atenua significativamente o stress oxidativo induzido por peróxido de hidrogénio e a apoptose nas células do neuroblastoma humano SK-N-SH. Os extratos de *Ginseng* também inibem a formação de ROS e a expressão da caspase-3 e da polimerase poli-ADP-ribose na apoptose induzida por cisplatina. Além disso, os extratos de KRG desempenham tanto um papel anti-apoptótico como antioxidante na ototoxicidade induzida pela cisplatina numa linha celular auditiva.(96) Os ginsenosídeos em KRG interagem ainda com os recetores GABA<sub>A</sub> GABA<sub>B</sub> e induzem efeitos sedativos e ansiolíticos que podem

atenuar o stress crónico relacionado com os acúfenos.(97) O principal mecanismo de danos às células do ouvido interno é a produção de ROS. O KRG tem um efeito antioxidante, assim, coloca-se a hipótese de que este pode ser útil para o tratamento dos acúfenos. Num estudo em que se investigou os resultados clínicos e qualidade de vida em doentes com acúfenos crónicos após toma de KRG utilizando como grupo controlo tratamento com *Ginkgo biloba* L., os resultados sugeriram que o tratamento com uma dose eficaz de KRG pode reduzir os sintomas dos acúfenos e assim influenciar a saúde mental.(95)

### 5.3 Misoprostol

Especula-se que o misoprostol, um análogo da prostaglandina E<sub>1</sub>, pode ter efeito na redução de acúfenos. Foi demonstrado que a cóclea sintetiza três PG diferentes (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>) no seu estado normal. As PG atuam como neuromoduladores, afetam a processo de transdução sensorial da cóclea e desempenham um papel no controlo hormonal da microcirculação coclear. As alterações circulatórias têm sido ligadas aos efeitos vasodilatadores de PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub> e ao efeito vasoconstritor da PGF<sub>2</sub>. Sabe-se que a PGE<sub>1</sub> tem efeitos tais como vasodilatação, inibição da estimulação mediada pelo recetor da agregação plaquetária, e citoproteção.(98) Os níveis de PG podem estar reduzidos na cóclea de doentes com acúfenos. Esta redução pode ser suficiente para alterar as propriedades eletrofisiológicas da cóclea resultando na perceção dos acúfenos.(99) Estudos comprovaram que o tratamento de acúfenos com misoprostol diminui a sua intensidade,(100) no entanto, em doentes com hipertensão e diabetes mellitus, não se verificou uma redução significativa da irritabilidade dos acúfenos.(98)

Para além deste fármaco vasodilatador, outros fármacos com ação na vasculatura têm sido testados até ao momento, tais como vardenafil (101) (um potente e seletivo inibidor da fosfodiesterase-5) e trimetazidina (102) (inibidor da beta oxidação lipídica, atuando como citoprotetor anti-isquémico) não mostrando, contudo, melhorias significativas.

### 5.4 Tratamento sintomático

Os tratamentos para o controlo dos acúfenos, para além da abordagem específica para a patologia subjacente, incluem TCC, dispositivos para mascarar o som, terapia sonora de reabilitação, estimulação sonora e *biofeedback*. Os níveis de evidência para a maioria das estratégias de tratamento são baixos, devido em parte à heterogeneidade dos acúfenos, às

dificuldades na avaliação dos mesmos e à baixa qualidade metodológica de muitos ensaios clínicos.(27)

#### 5.4.1 Terapêutica cognitivo-comportamental

As intervenções cognitivo-comportamentais são as estratégias psicoterapêuticas mais estudadas como abordagem no tratamento dos acufenos. Visam reduzir as dificuldades provenientes dos acufenos, alterando as respostas cognitivas, emocionais e comportamentais.(27) A TCC é amplamente aplicada em situações de transtornos de ansiedade, depressão e insónia e até mesmo no tratamento de doenças relevantes para estilos de vida não saudáveis, como a diabetes, obesidade e alcoolismo.(77)

Os principais componentes da terapêutica incluem psicoeducação, treino de relaxamento, treino baseado em técnicas de *mindfulness* e de redireccionamento de atenção, e exposição a situações difíceis para facilitar a capacidade de adaptação às mesmas.

Os resultados de uma meta-análise em que oito ensaios controlados envolvendo 468 participantes foram avaliados, mostraram evidências claras de uma melhoria na qualidade de vida e redução de depressão após a terapia, quando comparada com uma abordagem sem nenhuma terapêutica, mesmo que a TCC não reduza o volume dos acufenos. Um grande ensaio clínico randomizado, mostrou também benefício significativo na gravidade dos acufenos, no comprometimento devido aos acufenos e na qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação com o tratamento habitual.(27)

#### 5.4.2 Dispositivos para mascarar o som

Muitos indivíduos referem que a percepção dos acufenos pode diminuir ou mesmo desaparecer com a presença de sons de fundo apropriados.(77) Os geradores de som ambiente são pequenos dispositivos que reproduzem sons como ondas do mar, rio, cascatas, chuva ou ruído branco, que têm como objetivo relaxar e reduzir a percepção dos próprios acufenos. Assemelham-se a aparelhos auditivos normais e geralmente produzem um som de banda larga, cuja composição de frequência e intensidade podem ser ajustados para mascarar os acufenos.(27) Existem dois tipos diferentes: mascaramento completo e mascaramento parcial, sendo que o último permite que tanto os acufenos como o som sejam ouvidos pelo indivíduo. Embora esta abordagem tenha sido bastante utilizada e, de facto, algum alívio temporário possa ser obtido, algumas preocupações surgiram relativamente ao seu efeito a longo prazo, pois os sons utilizados para

mascarar os acúfenos, podem acabar por induzir mais danos auditivos. Por essa razão, muitos optam pelo conceito de “mascaramento parcial” ao invés de “mascaramento completo” para prevenir danos subjacentes.(77)

#### 5.4.3 Terapia sonora de reabilitação

A terapia de reabilitação dos acúfenos (TRT) é uma forma de terapia de habituação. A TRT visa principalmente os sistemas não auditivos, particularmente os sistemas nervosos límbico e autonómico, e baseia-se no pressuposto de que o acúfeno representa um efeito secundário dos mecanismos compensatórios normais no cérebro.

A TRT consiste em dois componentes: aconselhamento e terapia de som. O aconselhamento visa ajudar os doentes a atingir a habituação através do ensino ou aconselhamento para a reclassificação dos acúfenos como um som neutro. A terapia de som, visa facilitar a habituação a um nível inconsciente, diminuindo a diferença entre os acúfenos e os sons de fundo. Contudo, a TRT requer cerca de 18 meses para alcançar efeitos estáveis observáveis, e este tratamento moroso não alcança resultados satisfatórios em alguns doentes.(103) Enquanto alguns estudos sugerem efeitos benéficos, uma meta-análise afirmou que devido à ausência de ensaios clínicos de alta qualidade, não se podem tirar conclusões finais sobre a eficácia da terapia.(27)

#### 5.4.4 Estimulação sonora

Três estratégias principais têm sido utilizadas na estimulação sonora individualizada. Uma abordagem baseia-se na noção de que o espectro dos acúfenos preenche as áreas correspondentes à perda auditiva e que um ambiente acústico enriquecido que compensa a perda auditiva, pode remover a correlação neural dos acúfenos. A estimulação auditiva consiste em música com um espectro de frequências adaptado individualmente para compensar a perda auditiva individual e é combinada com aconselhamento.

Uma segunda estratégia individualizada de estimulação auditiva, utiliza a estimulação musical com a gama de frequências próximas às dos acúfenos removida do espectro de frequências.

Foi proposta uma terceira abordagem na qual os estímulos auditivos individualizados são apresentados tons acima e a baixo da frequência dos acúfenos, como uma nova abordagem para normalizar a sincronia neuronal.

Todas estas abordagens têm ainda de ser consideradas como experimentais até que os resultados preliminares sejam confirmados em ensaios, contudo, existem estudos que relatam que estas terapias levam a reduções significativas no volume dos acufenos.(27)

#### 5.4.5 Biofeedback

É uma técnica de autorregulação na qual os indivíduos aprendem a controlar-se voluntariamente para modificar os seus processos corporais involuntários (por exemplo, relaxamento muscular, variabilidade do ritmo cardíaco, sedação mental) de acordo com o seu *feedback* corporal. A informação das funções fisiológicas é captada por instrumentos especializados. Os doentes recebem feedback e podem utilizar esta informação para modificar e alterar os processos fisiológicos específicos.

Acredita-se atualmente que a terapia de *biofeedback* é uma técnica de relaxamento para aliviar o estado nervoso do indivíduo, mas não alterar o volume dos acufenos. De facto, muitos estudos mostram que esta terapia apresenta melhorias no aspeto incomodativo dos acufenos e no sentimento de angústia e controlabilidade experienciado pelo doente.(77)

## 6 Conclusões

Durante muitos anos, os acúfenos foram considerados um distúrbio auditivo, por essa razão, o ouvido tornou-se o foco dos estudos da sua fisiopatologia. No entanto, várias evidências demonstraram que os acúfenos são fenómenos muito mais complexos.

As características anatómicas do ouvido interno enquanto órgão terminal, fazem com que alterações vasculares tenham um grande impacto no seu correto funcionamento. Assim, disfunções macrovasculares, muitas vezes associadas a hipertensão e aterosclerose, vão provocar alterações no fluxo sanguíneo coclear, culminando em isquémia/ hipóxia coclear. Esta vai ser caracterizada por níveis elevados de superóxido, que para além de poder originar outras ROS, pode também despoletar o ciclo bioquímico NO/ONOO<sup>-</sup>. Os vários elementos deste ciclo vão ser responsáveis pela perceção dos acúfenos, através de atividade glutamatérgica excessiva, efeitos na transdução auditiva, danos epiteliais e morte celular.

A lesão auditiva encontra-se muitas vezes associada aos acúfenos, sendo que 97% dos indivíduos que relatam acúfenos apresentam perda auditiva concomitante. Apesar de não existir uma relação direta, o facto de a lesão auditiva poder também ela causar disfunção microvascular, pode explicar esta coexistência.

Tendo em conta o mecanismo que relaciona a disfunção vascular e o desenvolvimento de acúfenos, os tratamentos que têm mostrado resultados promissores, como a melatonina, *Ginkgo biloba* L. e misoprostol, baseiam-se nas suas propriedades vasodilatadoras e antioxidantes, de modo a restaurar a microcirculação coclear e impedir o desenvolvimento dos acúfenos. Apesar de fármacos com ação na vasculatura ainda não terem mostrado resultados positivos, o seu estudo comprova que vários investigadores pressupõem que danos vasculares podem estar na base dos acúfenos. Intervenções cognitivo-comportamentais são estratégias psicoterapêuticas que também têm mostrado evidências claras de uma melhoria na qualidade de vida e permitem ao doente aprender a gerir a ansiedade e depressão causadas pelos acúfenos.

## 7 Referências Bibliográficas

1. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013 Nov;382(9904):1600–7. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613601427>
2. Sunwoo W, Jeon YJ, Bae YJ, Jang JH, Koo J-W, Song J-J. Typewriter tinnitus revisited: The typical symptoms and the initial response to carbamazepine are the most reliable diagnostic clues. *Sci Rep*. 2017 Dec 6;7(1):10615. Disponível a partir de: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-10798-w>
3. Bauer CA. Tinnitus. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1224–31. Disponível a partir de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1506631>
4. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet (London, England)*. 2013 Nov 9;382(9904):1600–7. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827090>
5. Marks E, Smith P, McKenna L. Living with tinnitus and the health care journey: An interpretative phenomenological analysis. *Br J Health Psychol*. 2019 May 4;24(2):250–64. Disponível a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjhp.12351>
6. Sánchez López de Nava A, Lasrado S. Physiology, Ear. *StatPearls*. 2021. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31082036>
7. Widmaier P. E, Raff H, Strang T. K. *Vander's Human Physiology - The Mechanisms of Body Function*, Fourteenth Edition. McGraw-Hill, 2016.
8. Peterson DC, Reddy V, Hamel RN. Neuroanatomy, Auditory Pathway. *StatPearls*. 2021. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30335344>
9. Fuchs PA, Lauer AM. Efferent Inhibition of the Cochlea. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 May;9(5):a033530. Disponível a partir de: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a033530>
10. Boero LE, Castagna VC, Di Guilmi MN, Goutman JD, Elgoyhen AB, Gómez-Casati ME. Enhancement of the Medial Olivocochlear System Prevents Hidden Hearing Loss. *J Neurosci*. 2018;38(34):7440–51. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030403>
11. Probst R, Grevers G, Iro H. *Basic Otorhinolaryngology, A step-By-Step Learning Guide*. 2006.

12. Hackney CM. Anatomical features of the auditory pathway from cochlea to cortex. *Br Med Bull.* 1987;43(4):780–801. Disponible a partir de: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072218>
13. Hernández-Zamora E, Poblano A. [The auditory pathway: levels of integration of information and principal neurotransmitters]. *Gac Med Mex.* 150(5):450–60. Disponible a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275847>
14. Saladin S. K. *Human Anatomy, Second Edition.* Second Edi. Michelle Watnick; 2008.
15. Castañeda R, Natarajan S, Jeong SY, Hong BN, Kang TH. Traditional oriental medicine for sensorineural hearing loss: Can ethnopharmacology contribute to potential drug discovery? *J Ethnopharmacol.* 2019 Mar;231:409–28. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874118318889>
16. Nieman CL, Oh ES. Hearing Loss. *Ann Intern Med.* 2020 Dec 1;173(11):ITC81–96. Disponible a partir de: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC202012010>
17. Isaacson JE, Vora NM. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. *Am Fam Physician.* 2003;68(6):1125–32.
18. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissbauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses.* 2006 Jan;67(4):892–9. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987706002532>
19. Mujica-Mota MA, Schermbucker J, Daniel SJ. Eye color as a risk factor for acquired sensorineural hearing loss: A review. *Hear Res.* 2015 Feb;320:1–10. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378595514002019>
20. Sun DQ, Zhou X, Lin FR, Francis HW, Carey JP, Chien WW. Racial Difference in Cochlear Pigmentation Is Associated With Hearing Loss Risk. *Otol Neurotol.* 2014 Oct;35(9):1509–14. Disponible a partir de: <https://journals.lww.com/00129492-201410000-00004>
21. Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development.* 1989 Nov 1;107(3):453–63. Disponible a partir de: <https://journals.biologists.com/dev/article/107/3/453/36505/Another-role-for->

melanocytes-their-importance-for

22. Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. The endocochlear potential depends on two K<sup>+</sup> diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Feb 5;105(5):1751–6. Disponible a partir de: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711463105>
23. Peters TA, Kuijpers W, Tonnaer ELGM, van Muijen GNP, Jap PHK. Distribution and features of melanocytes during inner ear development in pigmented and albino rats. *Hear Res*. 1995 May;85(1–2):169–80. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378595595000434>
24. Murillo-Cuesta S, Contreras J, Zurita E, Cediell R, Cantero M, Varela-Nieto I, et al. Melanin precursors prevent premature age-related and noise-induced hearing loss in albino mice. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010 Feb;23(1):72–83. Disponible a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-148X.2009.00646.x>
25. Degeest S, Corthals P, Vinck B, Keppler H. Prevalence and characteristics of tinnitus after leisure noise exposure in young adults. *Noise Heal*. 2014;16(68):26. Disponible a partir de: <http://www.noiseandhealth.org/text.asp?2014/16/68/26/127850>
26. Esmaili AA, Renton J. A review of tinnitus. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(4):205–8. Disponible a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29621860>
27. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):920–30. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213701601>
28. Manche SK, Madhavi J, Meganadh KR, Jyothy A. Association of tinnitus and hearing loss in otological disorders: a decade-long epidemiological study in a South Indian population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;82(6):643–9. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1808869416000033>
29. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003 Sep;43(1):17–28. Disponible a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499459>
30. Shi X. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear Res*. 2011 Dec;282(1–2):10–24. Disponible a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037859551100205X>

31. O'Neill M da ACCS de G. Microvascularização arterial da cóclea. 2015;145. Disponível a partir de: <https://run.unl.pt/handle/10362/15222>
32. Pirodda A, Cicero AFG, Brandolini C, Borghi C. Inner ear symptoms: can we use them to approach cardiovascular diseases? *Intern Emerg Med*. 2014 Dec 24;9(8):825–7. Disponível a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-014-1130-3>
33. Yildirim N. Hearing Impairment in Vascular Disorders. *Van Tip Derg*. 2012;19(3):149–57.
34. Miller TR, Serulle Y, Gandhi D. Arterial Abnormalities Leading to Tinnitus. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016 May;26(2):227–36. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052514915001501>
35. Al Afif A, Alamoudi U, Al-Sayed AA, Bance M. Multiple Venous Malformations as a Cause of Pulsatile Tinnitus. *Case Rep Otolaryngol*. 2020 Aug 4;2020:1–3. Disponível a partir de: <https://www.hindawi.com/journals/criot/2020/8867963/>
36. Conlin AE, Massoud E, Versnick E. Tinnitus: identifying the ominous causes. *Can Med Assoc J*. 2011 Dec 13;183(18):2125–8. Disponível a partir de: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.091521>
37. Mattox DE, Hudgins P. Algorithm for evaluation of pulsatile tinnitus. *Acta Otolaryngol*. 2008 Jan 8;128(4):427–31. Disponível a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016480701840106>
38. Sismanis A. Pulsatile tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Oct;19(5):348–57. Disponível a partir de: <https://journals.lww.com/00020840-201110000-00006>
39. TUZ M, DORU H, YEILDA A. Subjective pulsatile tinnitus associated with extensive pneumatization of temporal bone. *Auris Nasus Larynx*. 2003 May 15;30(2):183–5. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814603000026>
40. Tachibana M, Yamamichi I, Nakae S, Hirasugi Y, Machino M, Mizukoshi O. The site of involvement of hypertension within the cochlea. A comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Otolaryngol*. 97(3–4):257–65. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6720301>
41. Quirk W., Dengerink H., Harding J., Bademian M., Swanson S., Wright J. Autoregulation of cochlear blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive

- rats following intracerebroventricularly mediated adjustment of blood pressure. *Hear Res.* 1989 Mar;38(1–2):119–23. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378595589901330>
42. Quirk WS, Wright JW, Dengerink HA, Miller JM. Angiotensin II-induced changes in cochlear blood flow and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hear Res.* 1988 May;33(2):129–35. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378595588900251>
  43. Samelli AG, Santos IS, Padilha FYOMM, Gomes RF, Moreira RR, Rabelo CM, et al. Hearing loss, tinnitus, and hypertension: analysis of the baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clinics.* 2021 Mar 20;76. Disponível a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7978663/>
  44. Figueiredo RR, de Azevedo AA, Penido N de O. Tinnitus and arterial hypertension: a systematic review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015 Nov 5;272(11):3089–94. Disponível a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-014-3277-y>
  45. Figueiredo RR, Azevedo AA, Penido NDO. Positive Association between Tinnitus and Arterial Hypertension. *Front Neurol.* 2016 Oct 5;7. Disponível a partir de: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2016.00171>
  46. Borghi C, Brandolini C, Prandin MG, Dormi A, Modugno GC, Pirodda A. Prevalence of tinnitus in patients with hypertension and the impact of different anti hypertensive drugs on the incidence of tinnitus: A prospective, single-blind, observational study. *Curr Ther Res.* 2005 Sep;66(5):420–32. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011393X05000937>
  47. Guo Y, Zhang C, Du X, Nair U, Yoo T-J. Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice. *Hear Res.* 2005 Oct;208(1–2):54–67. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378595505001607>
  48. Scheibe F, Haupt H, Baumgärtl H. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 1997;254(2):91–4.
  49. Hofmann E, Behr R, Neumann-Haefelin T, Schwager K. Pulsatile Tinnitus. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2013 Jun 28; Disponível a partir de:

<https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0451>

50. Sismanis A. Tinnitus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001 Oct;1(5):492–9. Disponível a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-001-0112-9>
51. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy, Sixth Edition.* sixth. 2010.
52. Reardon MA, Raghavan P. Venous Abnormalities Leading to Tinnitus. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016 May;26(2):237–45. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052514915001549>
53. Lee S-Y, Kim M-K, Bae YJ, An GS, Lee K, Choi BY, et al. Longitudinal analysis of surgical outcome in subjects with pulsatile tinnitus originating from the sigmoid sinus. *Sci Rep.* 2020 Dec 23;10(1):18194. Disponível a partir de: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-75348-3>
54. Dong C, Zhao P-F, Yang J-G, Liu Z-H, Wang Z-C. Incidence of Vascular Anomalies and Variants Associated with Unilateral Venous Pulsatile Tinnitus in 242 Patients Based on Dual-phase Contrast-enhanced Computed Tomography. *Chin Med J (Engl).* 2015 Mar 5;128(5):581–5. Disponível a partir de: <https://journals.lww.com/00029330-201503050-00004>
55. Liu Z, He X, Du R, Wang G, Gong S, Wang Z. Hemodynamic Changes in the Sigmoid Sinus of Patients With Pulsatile Tinnitus Induced by Sigmoid Sinus Wall Anomalies. *Otol Neurotol.* 2020 Feb;41(2):e163–7. Disponível a partir de: <https://journals.lww.com/10.1097/MAO.0000000000002512>
56. Schoeff S, Nicholas B, Mukherjee S, Kesser BW. Imaging Prevalence of Sigmoid Sinus Dehiscence among Patients with and without Pulsatile Tinnitus. *Otolaryngol Neck Surg.* 2014 May 27;150(5):841–6. Disponível a partir de: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599813520291>
57. Harvey RS, Hertzano R, Kelman SE, Eisenman DJ. Pulse-Synchronous Tinnitus and Sigmoid Sinus Wall Anomalies. *Otol Neurotol.* 2014 Jan;35(1):7–15. Disponível a partir de: <https://journals.lww.com/00129492-201401000-00003>
58. Miller JM, Ren TY, Nuttall AL. Studies of inner ear blood flow in animals and human beings. Vol. 112, *Otolaryngology- Head and Neck Surgery.* 1995. p. 101–13.
59. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-

- induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006 Feb;27(1):1–19. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446561>
60. Ciorba A, Bianchini C, Pastore A, Mazzoli M. Pathogenesis of tinnitus: Any role for oxidative stress? Vol. 9, *Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2013. p. 249–54.
  61. Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, Mauceri B, Cilio D, Bordonaro F, et al. Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res.* 2006 Jan 7;40(6):615–8. Disponível a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715760600623825>
  62. Shi X, Nuttall AL. Upregulated iNOS and oxidative damage to the cochlear stria vascularis due to noise stress. *Brain Res.* 2003 Mar;967(1–2):1–10. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899302040908>
  63. Pall ML, Bedient SA. The NO/ONOO- cycle as the etiological mechanism of tinnitus. Vol. 13, *International Tinnitus Journal*. 2007. p. 99–104.
  64. Masaya Takumida, Matti Anniko R. Pharmacological Models for Inner Ear Therapy with Emphasis on Nitric Oxide. *Acta Otolaryngol.* 2001 Jan 8;121(1):16–20. Disponível a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/000164801300006218>
  65. Hong SH, Park SK, Cho Y-S, Lee H-S, Kim KR, Kim MG, et al. Gentamicin induced nitric oxide-related oxidative damages on vestibular afferents in the guinea pig. *Hear Res.* 2006 Jan;211(1–2):46–53. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378595505002960>
  66. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Hansson AC, Canlon B. Glucocorticoid Receptor and Nuclear Factor- $\kappa$ B Interactions in Restraint Stress-Mediated Protection against Acoustic Trauma. *Endocrinology.* 2006 Sep 1;147(9):4430–7. Disponível a partir de: <https://academic.oup.com/endo/article/147/9/4430/2528349>
  67. Haider HF, Bojić T, Ribeiro SF, Paço J, Hall DA, Szczepek AJ. Pathophysiology of Subjective Tinnitus: Triggers and Maintenance. *Front Neurosci.* 2018;12:866. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538616>
  68. Shi X, Nuttall AL. Expression of adhesion molecular proteins in the cochlear lateral wall of normal and PARP-1 mutant mice. *Hear Res.* 2007 Feb;224(1–2):1–14. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378595506003042>
  69. Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of Noise-Induced Cellular Injury and

- Repair in the Mouse Cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2002 Sep 27;3(3):248–68. Disponível a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s101620020028>
70. Hirose K, Liberman MC. Lateral Wall Histopathology and Endocochlear Potential in the Noise-Damaged Mouse Cochlea. *JARO - J Assoc Res Otolaryngol*. 2003 Sep 1;4(3):339–52. Disponível a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s10162-002-3036-4>
71. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The Role of Oxidative Stress in Noise-Induced Hearing Loss. *Ear Hear*. 2006 Feb;27(1):1–19. Disponível a partir de: <https://journals.lww.com/00003446-200602000-00001>
72. Seidman MD, Khan MJ, Dolan DF, Quirk WS. Age-Related Differences in Cochlear Microcirculation and Auditory Brain Stem Response. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1996 Nov 1;122(11):1221–6. Disponível a partir de: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=623764>
73. Sprinzi GM, Riechelmann H. Current Trends in Treating Hearing Loss in Elderly People: A Review of the Technology and Treatment Options – A Mini-Review. *Gerontology*. 2010;56(3):351–8. Disponível a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/275062>
74. Yamamoto K, Kubo T, Matsunaga T. Autoregulation of Inner Ear Blood Flow in Normal and Hydropic Guinea Pigs. *Acta Otolaryngol*. 1991 Jan 8;111(2):312–8. Disponível a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00016489109137393>
75. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Rev*. 2003 Sep;43(1):17–28. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017303001899>
76. Langguth B. Treatment of tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Oct;23(5):361–8. Disponível a partir de: <http://journals.lww.com/00020840-201510000-00009>
77. Tang D, Li H, Chen L. Advances in Understanding, Diagnosis, and Treatment of Tinnitus. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1130:109–28. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30915704>
78. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the Melatonin System in the Control of Sleep. *CNS Drugs*. 2007;21(12):995–1018. Disponível a partir

de: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200721120-00004>

79. Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus. *Med Hypotheses*. 2010 Aug;75(2):190–1. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987710000836>
80. Neri G, De Stefano A, Baffa C, Kulamarva G, Di Giovanni P, Petrucci G, et al. Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered Melatonin and Sulodexide: personal experience from a randomized controlled study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Apr;29(2):86–91. Disponível a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111618>
81. Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, et al. Melatonin: Can it Stop the Ringing? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011 Jul 1;120(7):433–40. Disponível a partir de: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348941112000703>
82. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of Melatonin on Tinnitus. *Laryngoscope*. 1998 Mar;108(3):305–10. Disponível a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-199803000-00001>
83. Smith GS, Romanelli-Gobbi M, Gray-Karagrigoriou E, Artz GJ. Complementary and Integrative Treatments. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Jun;46(3):389–408. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030666513000194>
84. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; Disponível a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003852.pub3>
85. von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011 Jul;441. Disponível a partir de: <http://www.dovepress.com/ginkgo-biloba-extract-in-the-treatment-of-tinnitus-a-systematic-review-peer-reviewed-article-NDT>
86. Jastreboff PJ, Zhou S, Jastreboff MM, Kwapisz U, Gryczynska U. Attenuation of Salicylate-Induced Tinnitus by Ginkgo biloba Extract in Rats. *Audiol Neurotol*. 1997;2(4):197–212. Disponível a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/259244>
87. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 May 1;40(05):188–97. Disponível a partir

de:

[http://www.dustri.com/article\\_response\\_page.html?artId=5727&doi=10.5414/CP40188&L=0](http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=5727&doi=10.5414/CP40188&L=0)

88. Mahmoudian-Sani MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, Yang Q. Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review. *Int Tinnitus J*. 2017;21(1). Disponível a partir de: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0946-5448.20170011>
89. Krauss P, Tziridis K, Buerbank S, Schilling A, Schulze H. Therapeutic Value of Ginkgo biloba Extract EGb 761® in an Animal Model (*Meriones unguiculatus*) for Noise Trauma Induced Hearing Loss and Tinnitus. Tell F, editor. *PLoS One*. 2016 Jun 17;11(6):e0157574. Disponível a partir de: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0157574>
90. Tziridis K, Korn S, Ahlf S, Schulze H. Protective Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761 against Noise Trauma-Induced Hearing Loss and Tinnitus Development. *Neural Plast*. 2014;2014:1–27. Disponível a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/np/2014/427298/>
91. Drew S. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2001 Jan 13;322(7278):73–73. Disponível a partir de: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.322.7278.73>
92. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Jun;29(3):226–31. Disponível a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2273.2004.00814.x>
93. Han S-S, Nam E-C, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, et al. Clonazepam Quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo Biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug;83(8):821–7. Disponível a partir de: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2012-302273>
94. Radunz CL, Okuyama CE, Branco-Barreiro FCA, Pereira RMS, Diniz SN. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with Ginkgo biloba extract (EGb 761) on tinnitus improvement. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Nov;86(6):734–42. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1808869419300552>

95. Kim TS, Lee HS, Chung JW. The Effect of Korean Red Ginseng on Symptoms and Quality of Life in Chronic Tinnitus: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *J Audiol Otol.* 2015 Sep 20;19(2):85–90. Disponível a partir de: <http://ejao.org/journal/view.php?doi=10.7874/jao.2015.19.2.85>
96. Im GJ, Chang JW, Choi J, Chae SW, Ko EJ, Jung HH. Protective effect of Korean red ginseng extract on cisplatin ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells. *Phyther Res.* 2009;n/a-n/a. Disponível a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.3082>
97. Park J-H, Cha H-Y, Seo J-J, Hong J-T, Han K, Oh K-W. Anxiolytic-like effects of ginseng in the elevated plus-maze model: Comparison of red ginseng and sun ginseng. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2005 Jul;29(6):895–900. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584605001351>
98. Akkuzu B, Yilmaz I, Cakmak O, Ozluoglu LN. Efficacy of misoprostol in the treatment of tinnitus in patients with diabetes and/or hypertension. *Auris Nasus Larynx.* 2004 Sep;31(3):226–32. Disponível a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814604000872>
99. Briner W, House J, O’Leary M. Synthetic Prostaglandin E1 Misoprostol as a Treatment for Tinnitus. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1993 Jun 1;119(6):652–4. Disponível a partir de: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=621642>
100. Yilmaz I, Akkuzu B, Çakmak Ö, Özlüoglu LN. Misoprostol in the Treatment of Tinnitus: A Double-Blind Study. *Otolaryngol Neck Surg.* 2004 May 17;130(5):604–10. Disponível a partir de: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.otohns.2003.08.027>
101. Mazurek B, Haupt H, Szczepek AJ, Sandmann J, Gross J, Klapp BF, et al. Evaluation of vardenafil for the treatment of subjective tinnitus: a controlled pilot study. *J Negat Results Biomed.* 2009 Dec 17;8(1):3. Disponível a partir de: <https://jnrbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-5751-8-3>
102. Kumral TL, Yıldırım G, Berkiten G, Saltürk Z, Ataç E, Atar Y, et al. Efficacy of Trimetazidine Dihydrochloride for Relieving Chronic Tinnitus: A Randomized Double-Blind Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016 Sep 1;9(3):192–7. Disponível a partir de: <http://e-ceo.org/journal/view.php?doi=10.21053/ceo.2015.00619>
103. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: Characteristics, Causes, Mechanisms, and Treatments. *J Clin Neurol.* 2009;5(1):11. Disponível a partir de:

<https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2009.5.1.11>