



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA– UFPB
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E LETRAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA
COGNITIVA E COMPORTAMENTO



LAYS FERNANDES DE CALDAS SILVA

PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO
MENSTRUAL

João Pessoa– PB

2017

LAYS FERNANDES DE CALDAS SILVA

PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO
MENSTRUAL

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção do grau de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento, na linha de pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marine Raquel Diniz da Rosa

João Pessoa - PB

2017

S586p Silva, Lays Fernandes de Caldas.

Percepção do zumbido durante o ciclo menstrual / Lays
Fernandes de Caldas Silva - João Pessoa, 2017.

63 f. : il.-

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Marine Raquel Diniz da Rosa

Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCHLA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS COGNITIVA E
COMPORTAMENTO – PPGNEC

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO MENSTRUAL

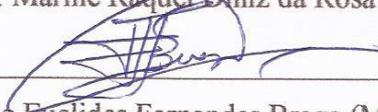
Autor: Lays Fernandes de Caldas Silva

Orientadora: Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa.

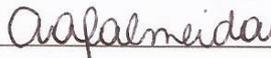
A Banca examinadora composta pelos membros abaixo aprovaram esta Dissertação de Mestrado:



Prof.^a Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa (Orientadora)



Prof. Dr. João Euclides Fernandes Braga (Membro Externo)



Prof.^a Dra. Anna Alice Figueirêdo de Almeida (Membro Interno)

João Pessoa-PB

2017

DEDICATÓRIAS

À Deus, por me dar toda força necessária para superar todos os obstáculos.

À meus pais, Nizete e José, por serem um exemplo para mim, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo, Thiago, por todo amor, dedicação, ajuda e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa, não apenas pela paciência e cuidadosa orientação a este trabalho, mas também por todos os seus ensinamentos transmitidos nesse período.

A querida amiga, Polyanna, pelo incentivo e companheirismo nesta jornada.

Aos amigos da Pós-graduação do Mestrado em Neurociências Cognitiva e Comportamento, por todo incentivo e companheirismo.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Audiologia, em especial a Daviany, Mariana, Thais e Carol pela colaboração durante a coleta e os bons momentos compartilhados.

Ao Setor de Audiologia da Clínica Escola de Fonoaudiologia, pela acolhida e permissão da coleta de dados.

Aos colegas do laboratório do Hospital Universitário pela parceria e atenção.

A todos os pacientes, por terem contribuído para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO.....	11
CAPÍTULO II: ARTIGO 1 - HORMÔNIOS SEXUAIS E ZUMBIDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	14
CAPÍTULO III: ARTIGO 2 - PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO MENSTRUAL: UMA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE ESTRADIOL E O ZUMBIDO.....	37
CAPÍTULO IV: CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE EESCLARECIDO.....	56
APÊNDICE B: ANAMNESE.....	58
ANEXO A: <i>TINNITUS HANDICAP INVENTORY</i> (THI)	60
ANEXO B: ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA).....	62
ANEXO C: CERTIDÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	63

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II: HORMÔNIOS SEXUAIS E ZUMBIDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	14
Tabela 1. Demonstrativo dos artigos identificados inicialmente e artigos incluídos por palavras chaves utilizadas.	18
Tabela 2. Análise dos artigos selecionados em relação à autoria, ano de publicação, país, objetivos, tipo de estudo e característica da amostra.....	32
Tabela 3. Hormônios sexuais estudados, métodos de avaliação do zumbido e hormonais e principais resultados dos artigos selecionados.....	34
CAPÍTULO III: PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO MENSTRUAL.....	37
Tabela 1. Caracterização do zumbido em grupos de voluntários teste e controle.....	42
Tabela 2. Incômodo do zumbido em grupos de voluntários teste e controle.....	43
Tabela 3. Comparação da intensidade e da gravidade do zumbido entre os grupos teste e controle.....	44
Tabela 4. Comparação dos níveis de estradiol e intensidade do zumbido intragrupos teste e controle nas fases 1 e 2.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma demonstrativo das estratégias de busca utilizadas conforme modelo PRISMA.....	18
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNS- Conselho Nacional de Saúde

CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DM- doença de Ménière

EVA- Escala Visual Analógica

FSH- Hormônio folículo estimulante

GC- Grupo controle

GT- Grupo teste

HCG- Gonadotrofina coriônica humana

LH- Hormônio luteinizante

TGS- Tinnitus Grading System

THI- Tinnitus Handicap Inventory

TPM- Tensão pré-menstrual

TRH- Terapia de reposição hormonal

SNC - Sistema nervoso central

STSS- Subjective Tinnitus Severity Scale

RESUMO

A flutuação nos níveis dos hormônios esteróides gonadais, que ocorre durante o ciclo menstrual, pode influenciar na função auditiva e na percepção do zumbido. No entanto, os mecanismos específicos não foram totalmente elucidados. Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre os hormônios sexuais e o zumbido com ênfase no ciclo menstrual. Neste trabalho foram desenvolvidos dois artigos: o primeiro é uma revisão sistemática, intitulada “Hormônios sexuais e zumbido: uma revisão sistemática”, que teve o objetivo realizar uma revisão da literatura científica para verificar a interferência dos hormônios sexuais na percepção do zumbido. A amostra final se constituiu de 13 artigos. Verificou-se que o zumbido pode sofrer alterações durante o ciclo menstrual, sendo exacerbado nos períodos pré-menstrual e no início da menstruação; teve prevalência maior em mulheres grávidas; foi a queixa auditiva mais comum durante a gravidez e sintoma presente na menopausa; os fitoterápicos usados para reposição hormonal em mulheres menopausadas diminuíram a intensidade do zumbido; a terapia de reposição hormonal tradicional com esteróides sintéticos teve efeito significativo em pacientes que já apresentavam o zumbido ou foi fator desencadeador do mesmo e os contraceptivos favoreceram a ocorrência de zumbido. O segundo artigo foi desenvolvido com dados empíricos de uma pesquisa de campo, o qual teve por objetivo investigar a percepção do zumbido durante o ciclo menstrual. Participaram do estudo 26 indivíduos com zumbido, sendo 15 do sexo feminino e 11 do sexo masculino (grupo controle). Inicialmente, foram submetidos à anamnese, avaliação otorrinolaringológica e audiológica básica. Os voluntários selecionados foram avaliados em duas sessões durante o ciclo menstrual, nas quais foram feitos os testes de avaliação do zumbido: acufenometria, Escala Visual Analógica e Tinnitus Handicap Inventory. Para mensurar o nível de estradiol realizou-se a dosagem sanguínea nas mulheres. Para os homens, o critério para a divisão das sessões foi apenas temporal. A análise dos resultados demonstrou que o zumbido ocorreu de forma mais constante nos homens e apresentou variação de intensidade apenas no grupo das mulheres sendo intensificado na fase do ciclo menstrual com níveis de estradiol menores. Diante dos resultados dos dois artigos, pode-se concluir que as flutuações dos hormônios esteróides sexuais nas mulheres, seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, podem exercer uma interferência sobre o zumbido. A alteração na homeostase da orelha interna é o mecanismo subjacente apontado para as alterações do zumbido que ocorrem não apenas no ciclo, mas também na gravidez e menopausa; o zumbido apresenta variações de sua intensidade durante o ciclo menstrual que podem estar relacionadas a flutuação cíclica dos hormônios sexuais femininos e ao papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo; o papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo pode estar relacionado a determinados níveis hormonais fisiológicos que precisam ser melhor identificados.

Palavras-chave: Zumbido; ciclo menstrual; hormônios esteróides gonadais; estradiol.

ABSTRACT

The fluctuation in gonadal steroid hormone levels, which occurs during the menstrual cycle, may influence the auditory function and perception of tinnitus. However, the specific mechanisms have not been fully elucidated. This study aimed to investigate the relationship between sex hormones and tinnitus with emphasis on the menstrual cycle. In this paper two articles were developed: the first is a systematic review, titled "Sexual Hormones and Tinnitus: A Systematic Review," which aimed to review the scientific literature to verify the interference of sex hormones in tinnitus perception. The final sample consisted of 13 articles. It has been found that tinnitus may undergo changes during the menstrual cycle, being exacerbated in the premenstrual periods and at the beginning of menstruation; Had a higher prevalence in pregnant women; Was the most common hearing complaint during pregnancy and symptom present at menopause; Phytotherapies used for hormone replacement in menopausal women decreased the intensity of tinnitus; Traditional hormone replacement therapy with synthetic steroids had a significant effect in patients who already had tinnitus or triggered tinnitus and contraceptives favored the occurrence of tinnitus. The second article was developed with empirical data from a field survey, which aimed to investigate the perception of tinnitus during the menstrual cycle. Twenty-six individuals with tinnitus participated, of which 15 were female and 11 were male (control group). Initially, they underwent anamnesis, basic otorhinolaryngological and audiological evaluation. The selected volunteers were evaluated in two sessions during the menstrual cycle, in which the tinnitus evaluation tests were performed: acuphenometry, Visual Analog Scale and Tinnitus Handicap Inventory. To measure the level of estradiol, the blood was dosed in women. For men, the criterion for the division of sessions was only temporary. The analysis of the results showed that tinnitus occurred more consistently in men and presented intensity variation only in the group of women being intensified in the menstrual cycle phase with lower levels of estradiol. Considering the results of the two articles, it can be concluded that fluctuations of sex steroid hormones in women, whether during the menstrual cycle, pregnancy, menopause or in their therapeutic use, may exert an interference on tinnitus. The change in internal ear homeostasis is the underlying mechanism pointed to tinnitus changes that occur not only in the cycle but also in pregnancy and menopause; The tinnitus shows variations of its intensity during the menstrual cycle that can be related to the cyclical fluctuation of the feminine sexual hormones and the neuroprotective role of estradiol on the auditory system; The neuroprotective role of estradiol on the auditory system may be related to certain physiological hormone levels that need to be better identified.

Keywords: Tinnitus; menstrual cycle; gonadal steroid hormones; estradiol.

CAPITULO I: INTRODUÇÃO

A sensação auditiva não relacionada a uma fonte sonora externa é chamada de zumbido, acúfeno ou *tinnitus* (Santos Filha & Matas, 2010). A literatura apresenta uma estimativa de prevalência para o zumbido de 15% na população brasileira baseado em estudos em outros países (Coelho, Sanchez & Bento, 2004; Figueiredo & De Azevedo, 2013). Porém um estudo recente encontrou uma prevalência de 22% para o zumbido na cidade de São Paulo (Oiticica & Bittar, 2015).

O zumbido pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém apresenta um aumento progressivo da prevalência com o aumento da idade (Pinto, Sanchez & Tomita, 2010). Sua prevalência pode alcançar os 36% nos indivíduos com mais de 65 anos (Oiticica & Bittar, 2015).

É considerado o terceiro pior sintoma para o ser humano, sendo superado apenas pelas dores e tonturas intensas e intratáveis. É um sintoma que produz extremo desconforto, de difícil caracterização e tratamento, e de acordo com sua gravidade pode excluir os acometidos do convívio social e até levar ao suicídio (Dias, Cordeiro & Corrente, 2006). Pode gerar distúrbios físicos e mentais, interferindo na adaptação e tolerância aos eventos da vida em geral e na aprendizagem em especial, trazendo prejuízo assim na qualidade de vida, no sono e no trabalho (Langguth, Kreuzer, Kleinjung & De Ridder, 2013).

Pesquisas em modelos animais e técnicas de neuroimagem têm melhorado o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos dos diferentes tipos de zumbidos (Langguth et. al., 2013). Teorias que explicam a fisiopatologia do zumbido incluem questões dos sistemas auditivos periférico e central e dos sistemas não auditivos: somatossensorial, límbico e sistema nervoso autônomo (Han, Lee, Kim, Lim & Shin, 2009).

Alterações na função auditiva periférica são o desencadeador mais comum do zumbido. Este se mantém devido a um rearranjo neuronal alterado, a neuroplasticidade nas vias auditivas centrais. Assim, esta neuroplasticidade se explica pelo mecanismo de plasticidade homeostática nos vários níveis da via auditiva para compensar a redução ou alteração na entrada de estímulos auditivos (Langguth et. al., 2013).

Além disso, o zumbido pode estar relacionado a alterações metabólicas, endocrinológicas, cardiovasculares, neurológicas, farmacológicas, odontológicas e psiquiátricas (Knobel & Sanchez, 2002). Acredita-se que as alterações endócrinas relacionadas com a função reprodutiva podem afetar a função auditiva e provocar sintomas otológicos como vertigens, instabilidade, zumbidos, plenitude auricular, hipoacusia e

algiacusia (Al-Mana, Ceranic, Djahanbakhch & Luxon, 2008; Schmidt, Flores, Rossi & Silveira, 2010). Porém o mecanismo exato ainda está esclarecido (Canlon & Frisina, 2009).

As mulheres passam por ciclos reprodutivos mensais, que se iniciam na puberdade e, normalmente, ocorrem durante toda a sua vida reprodutiva, cessando na menopausa, na qual há uma queda acentuada dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona, o que geralmente ocorre entre os 48 e os 55 anos de idade. Na gravidez, os níveis hormonais estão muito acima dos níveis normais do ciclo menstrual (Guyton & Hall, 2006; Oliveira, 2012).

Durante todo o ciclo menstrual, o estrogênio apresenta-se mais elevado na fase folicular, enquanto a progesterona na fase lútea. A fase folicular é a primeira parte do ciclo na qual há o crescimento dos folículos ovarianos que irão liberar estrogênio, que atingirá seu nível máximo próximo à ovulação. A fase ovulatória acontece por volta do 14º dia. A fase pós-ovulatória, também chamada de fase lútea, dura cerca de 14 dias, nela o folículo rompido se transforma em um corpo lúteo produtor de progesterona e estrogênio. No final desta fase, há uma queda dos níveis desses hormônios que resultará na menstruação e reinício do ciclo (Silverthorn, 2010).

As flutuações hormonais que ocorrem no ciclo menstrual, gestação e menopausa podem resultar no comprometimento da homeostase dos fluidos cocleares e ocasionar sintomas otológicos como o zumbido (Schmidt et al., 2010; Adriztina, Adnan, Adenin, Haryunar & Sarumpaet, 2016).

Sabe-se que, o estrogênio e a progesterona podem influenciar o sistema auditivo por sua interação com neurotransmissores e com receptores específicos presentes no próprio sistema auditivo e em estruturas extra-auditivas conectadas, como o sistema límbico. Além disso, podem modular o fornecimento de sangue para o sistema auditivo e regular o equilíbrio de eletrólitos dos fluidos cocleares (Al-Mana, Ceranic, Djahanbakhch & Luxon, 2010).

Apesar de receptores específicos de progesterona não terem sido identificados no sistema auditivo, a progesterona pode reagir de forma cruzada com outros receptores de esteróides (tais como os de glicocorticóides e mineralocorticóides) presentes na cóclea ou áreas mais proximais do sistema auditivo. Podem também influenciar o sistema auditivo através da sua interação com o sistema gabaérgico. Sabe-se que a progesterona tem uma ação neuroprotetora e inibitória no sistema nervoso central (SNC) que pode equilibrar a ação excitatório de estrogênio (Al-Mana et al., 2008; Brinton et al., 2008; Schumacher et al., 2012; Rossetti, Cambiasso, Holschbach & Cabrera, 2016).

Receptores de estrogênio alfa ($ER\alpha$) e beta ($ER\beta$) foram encontrados a nível coclear e podem modular os sistemas de neurotransmissores gabaérgico, serotoninérgico, e glutamatérgico (Stenberg et al., 2001; Al-Mana et al. 2008). Acredita-se que o estrogênio apresente um papel

excitatório e neuroprotetor sobre o sistema auditivo (Al-Mana et al., 2008; Charitidi, Meltser, Tahera & Canlon, 2009; Nolan et al., 2013; Wang et al. 2014).

É imprescindível o investimento em estudos nessa área, visto que existe uma carência de pesquisas acerca desta temática e a necessidade de esclarecer melhor a influência dos hormônios gonadais sobre o sistema auditivo de forma geral e sobre o zumbido mais especificamente.

Nesta dissertação serão apresentados dois artigos científicos relacionados ao tema proposto. O primeiro artigo é uma revisão sistemática intitulada: “Hormônios sexuais e zumbido: uma revisão sistemática”. O segundo é descritivo e apresenta os dados da pesquisa de campo: “Percepção do zumbido durante o ciclo menstrual: uma relação entre os níveis de estradiol e zumbido”.

Visto que há diferenças nos níveis de hormônios sexuais de acordo com a fase do ciclo menstrual ou durante a gravidez e menopausa, pode ser possível inferir os efeitos destes sobre as características do zumbido. O presente estudo apresenta então os seguintes objetivos:

Objetivo geral:

- Investigar a relação entre os hormônios sexuais e o zumbido com ênfase no ciclo menstrual.

Objetivos específicos:

- Realizar revisão sistemática sobre hormônios sexuais e zumbido.

- Mensurar a percepção do zumbido (intensidade, frequência e incômodo) e os níveis de estradiol durante o ciclo menstrual;

- Comparar os resultados encontrados inter e entre grupos de mulheres e homens.

Espera-se assim encontrar evidências da influência dos hormônios sexuais sobre o zumbido, principalmente durante o ciclo menstrual. Espera-se também verificar diferenças na percepção do zumbido durante as sessões do estudo empírico apenas no grupo das mulheres devido à flutuação dos hormônios sexuais presente nesse grupo. Acredita-se que o zumbido seja percebido de forma mais negativa na fase em que haja uma baixa nos níveis de estradiol, considerando seu papel como neuroprotetor. Diante disto, esta pesquisa apresentou como hipótese: Há alteração na percepção do zumbido durante o ciclo menstrual, com intensificação do zumbido quando os níveis de estradiol estiverem baixos.

Com estes resultados espera-se contribuir para o entendimento da relação entre os hormônios sexuais e o zumbido e para o desenvolvimento de novas técnicas de regulação dos hormônios e prevenção de alterações auditivas. Além de contribuir no manejo clínico deste sintoma ainda carente de entendimento e tratamentos mais resolutos, auxiliando na qualidade de vida de mulheres com queixa de zumbido.

**CAPÍTULO II: ARTIGO 1 -
HORMÔNIOS SEXUAIS E ZUMBIDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SEXUAL HORMONES AND TINNITUS: A SYSTEMATIC REVIEW

Lays Fernandes de Caldas Silva¹

Marine Raquel Diniz da Rosa²

1 Mestranda em Neurociências Cognitiva e Comportamento pela Universidade Federal da Paraíba, Enfermeira Especialista em Enfermagem do Trabalho.

2 Doutora em Farmacologia pela UFPB, Professora Adjunto II do curso de Fonoaudiologia da UFPB.

Endereço para correspondência:

Nome: Marine Raquel Diniz da Rosa

Endereço: Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde Departamento de Fonoaudiologia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: mrdrosa@yahoo.com.br

Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização para sua reprodução.

RESUMO

Introdução: Os hormônios sexuais podem afetar o sistema auditivo e possivelmente o zumbido. **Objetivo:** realizar uma revisão da literatura científica para verificar a interferência dos hormônios sexuais na percepção do zumbido. **Métodos:** a busca de publicações foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs. Utilizou-se como estratégia de pesquisa os descritores tinnitus combinado com os descritores hormones, testosterone, estradiol, progesterone, “menstrual cycle”, “contraceptive agents”, pregnancy, menopause e “hormone replacement therapy”. Os critérios de inclusão foram: artigos acessíveis na íntegra, artigos em português e inglês, com descritores no título, resumo ou palavras-chave, população de todas as idades e estudos com animais e humanos. Os critérios de exclusão foram: repetição nas bases de dados e artigos não condizentes com a temática. A amostra final foi de 13 artigos. **Resultados:** o zumbido sofreu alterações durante o ciclo menstrual, sendo exacerbado nos períodos pré-menstrual e no início da menstruação; teve prevalência maior em mulheres grávidas; foi a queixa auditiva mais comum durante a gravidez e sintoma presente na menopausa; os fitoterápicos usados para reposição hormonal diminuíram a intensidade do zumbido, a Terapia de Reposição Hormonal tradicional teve efeito positivo ou foi fator desencadeador de zumbido e os contraceptivos favoreceram a ocorrência de zumbido. **Conclusão:** a presença das flutuações do estrogênio e da progesterona nas mulheres, seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, podem exercer uma interferência sobre o zumbido.

Palavras-chave: Zumbido; Ciclo Menstrual; Hormônios; Estradiol; Progesterona; Testosterona.

ABSTRACT

Introduction: Sexual hormones can affect the auditory system and possibly tinnitus. **Objective:** to carry out a review of the scientific literature to verify the interference of sexual hormones in the perception of tinnitus. **Methods:** the search of publications was carried out in Pubmed, Scielo and Lilacs databases. The descriptors tinnitus combined with the descriptors hormones, testosterone, estradiol, progesterone, "menstrual cycle", "contraceptive agents", pregnancy, menopause and "hormone replacement therapy". Inclusion criteria were: articles accessible in their entirety, articles in Portuguese and English, with descriptors in the title, abstract or keywords, population of all ages and studies with animals and humans. The exclusion criteria were: repetition in the databases and articles that do not fit the theme. The final sample consisted of 13 articles. **Results:** tinnitus altered during the menstrual cycle, being exacerbated in the premenstrual periods and at the beginning of menstruation; Had a higher prevalence in pregnant women; Was the most common hearing complaint during pregnancy and symptom present at menopause; The phytotherapics used for hormone replacement decreased tinnitus intensity, traditional Hormone Replacement Therapy had a positive effect or was a triggering factor for tinnitus and contraceptives favored the occurrence of tinnitus. **Conclusion:** The presence of fluctuations in estrogen and progesterone in women, whether during the menstrual cycle, pregnancy, menopause or in their therapeutic use, exert an interference on tinnitus that still needs to be better clarified.

Keywords: Tinnitus; menstrual cycle; hormones; estradiol; progesterone; testosterone.

INTRODUÇÃO

O sistema auditivo é composto por uma variedade de estruturas anatômicas, a partir da cóclea para o córtex auditivo, incluindo tanto vias ascendentes como descendentes. Sua atividade pode ser modulada por diferentes mecanismos, tais como sistema cardiovascular, drogas, neurotransmissores, outras estruturas do sistema nervoso central (SNC) com entradas diretas ou indiretas para o sistema auditivo e pela ação hormonal¹.

Os hormônios são substâncias produzidas por tecidos especiais e conduzidos pela corrente sanguínea que tem como função primária a produção de efeitos fisiológicos específicos sobre outros tecidos^{2,3}. Diferentes tipos de hormônios podem influenciar o sistema auditivo: os sexuais, os relacionados ao estresse, os que regulam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos e a melatonina¹.

Os hormônios sexuais são esteróides produzidos pelas gônadas (ovários ou testículos), pelas adrenais ou pela conversão de outros esteróides sexuais. Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos ou femininos são os estrogênios e as progestinas. O mais importante dos estrogênios é o hormônio estradiol, e a mais importante das progestinas é a progesterona. Os estrogênios são produzidos principalmente pelos folículos ovarianos e são encontrados em pequena quantidade nos homens, promovem o desenvolvimento da maioria das características sexuais secundárias da mulher. As progestinas atuam basicamente preparando o útero para a gravidez e as mamas para lactação^{4,5}.

Os androgênios são hormônios masculinos produzidos pelos testículos e encontrados em pequena quantidade nas mulheres. Os principais tipos de androgênios são testosterona e androsterona. A testosterona é o principal hormônio masculino, atua estimulando a produção de espermatozoides e as características sexuais masculinas na puberdade⁵.

Os hormônios esteróides endógenos são capazes de modular a função cerebral através da ligação com receptores específicos e por modulação das funções de várias enzimas, canais e neurotransmissores^{1,6}. São considerados neuroprotetores em modelos animais de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão cerebral e envelhecimento. Além disso, sabe-se que a progesterona tem uma ação inibitória, enquanto que o estradiol tem um efeito direto na excitabilidade do tecido neuronal e é considerado antioxidante^{7,8}. Com relação à testosterona sua ação sobre o SNC ainda é pouco compreendida^{9,10}.

As flutuações fisiológicas dos hormônios sexuais durante o ciclo menstrual, menopausa, gravidez e no seu uso terapêutico como anticoncepcionais ou na terapia de reposição hormonal (TRH), podem afetar o sistema auditivo. Porém, essa relação ainda não foi bem esclarecida¹.

As mulheres passam por ciclos reprodutivos mensais, que se iniciam na puberdade e, normalmente, ocorrem durante toda a sua vida reprodutiva, cessando na menopausa, na qual há interrupção permanente das menstruações, o que geralmente ocorre entre os 48 e os 55 anos de idade².

O ciclo menstrual caracteriza-se por alterações rítmicas mensais na secreção dos hormônios femininos e por alterações correspondentes nos órgãos sexuais. Podendo ser dividido em três fases distintas: folicular, ovulatória e lútea. Cada fase é caracterizada por secreções dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pela hipófise anterior e dos estrogênios e progesterona pelos ovários. A fase folicular caracteriza-se pelo aumento progressivo de estradiol produzido pelo folículo em desenvolvimento, atingindo seu pico máximo próximo à ovulação. Após liberar o óvulo, o folículo forma o corpo lúteo, havendo aumento dos níveis de estradiol e progesterona no início da fase lútea. No final da fase lútea, há uma diminuição dos níveis sanguíneos de estradiol e progesterona devido à regressão do corpo lúteo, que acarreta na menstruação, reiniciando o ciclo¹¹.

Na gravidez, o ciclo hormonal feminino muda desde o início, a gonadotrofina coriônica humana (HCG), produzida a partir do embrião impede a involução normal do corpo lúteo ao final do ciclo para que ele continue produzindo estradiol e progesterona até que a

placenta possa exercer essa função. Os hormônios sexuais são produzidos em níveis bem mais altos do que durante o ciclo menstrual⁴.

Sintomas como tonturas, zumbidos e surdez súbita foram muitas vezes atribuídos à ação do estrogênio e da progesterona sobre a cóclea, labirinto posterior e vias auditivas centrais, porém o mecanismo exato ainda não foi esclarecido^{1,12}.

O zumbido pode ser definido como uma percepção auditiva na ausência de qualquer estímulo auditivo externo. É um sintoma multicausal que pode produzir extremo desconforto, de difícil caracterização e tratamento. Apesar de ainda não ter-se esclarecido por completo sua fisiopatologia, sabe-se que o zumbido pode resultar de uma disfunção em qualquer nível do sistema auditivo, ocorrendo assim uma alteração do padrão de atividade neural espontâneo. Na maioria dos casos o zumbido resulta de lesões no sistema auditivo periférico, as quais se seguem alterações neuroplásticas centrais^{1,13}.

Diante do fato dos hormônios sexuais poderem modular a função auditiva, a sua influência sobre problemas auditivos incapacitantes como o zumbido precisa ser esclarecida. Assim, esta revisão norteia-se pelas seguintes questões: será que o zumbido sofre influência dos hormônios sexuais? Qual será a ação e o impacto dos hormônios sexuais no zumbido?

Tem-se então como objetivo deste estudo realizar uma revisão da literatura científica para sistematizar os resultados dos estudos que abordaram a interferência dos hormônios sexuais na percepção do zumbido.

MÉTODOS

A busca de publicações sobre a interferência dos hormônios sexuais na percepção do zumbido foi realizada durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2017 nas bases de dados digitais Pubmed, Scielo e Lilacs. Utilizou-se como estratégia de pesquisa o descritor tinnitus combinado com os descritores: hormones, testosterone, estradiol, progesterone, “menstrual cycle”, “contraceptive agents”, pregnancy, menopause e “hormone replacement therapy”. Também foram utilizados seus correspondentes em português para buscar os artigos. Uma pesquisa na “The Cochrane Library”, biblioteca virtual, foi realizada com o intuito de verificar a existência de uma revisão sistemática com os descritores ou objetivos similares aos propostos neste estudo. Contudo, não foi encontrado nenhum estudo com características semelhantes.

Grande parte dos artigos estava disponível no portal on-line da CAPES: <http://periodicos.capes.gov.br>. Os que não estavam disponibilizados no portal ou nas bases de dados, foram solicitadas cópias diretamente para os autores.

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois autores, conforme os seguintes critérios de elegibilidade: artigos na íntegra, artigos em português e inglês, com descritores no título, resumo ou palavras chaves, população de todas as idades e estudos com animais e humanos. Não foi estabelecido delimitação de tempo para a busca.

Durante a pesquisa nas bases de dados, foi encontrado um total de 459 artigos. Após serem excluídos os artigos repetidos obteve-se 417 artigos. Inicialmente, foram lidos títulos e resumos a fim de verificar consonância com o tema proposto. Desses, 16 foram pré-selecionados para leitura na íntegra de acordo com os critérios de elegibilidade. Após a avaliação destes artigos, 13 estudos foram incluídos nesta revisão, conforme demonstra a figura 1 e tabela 1.

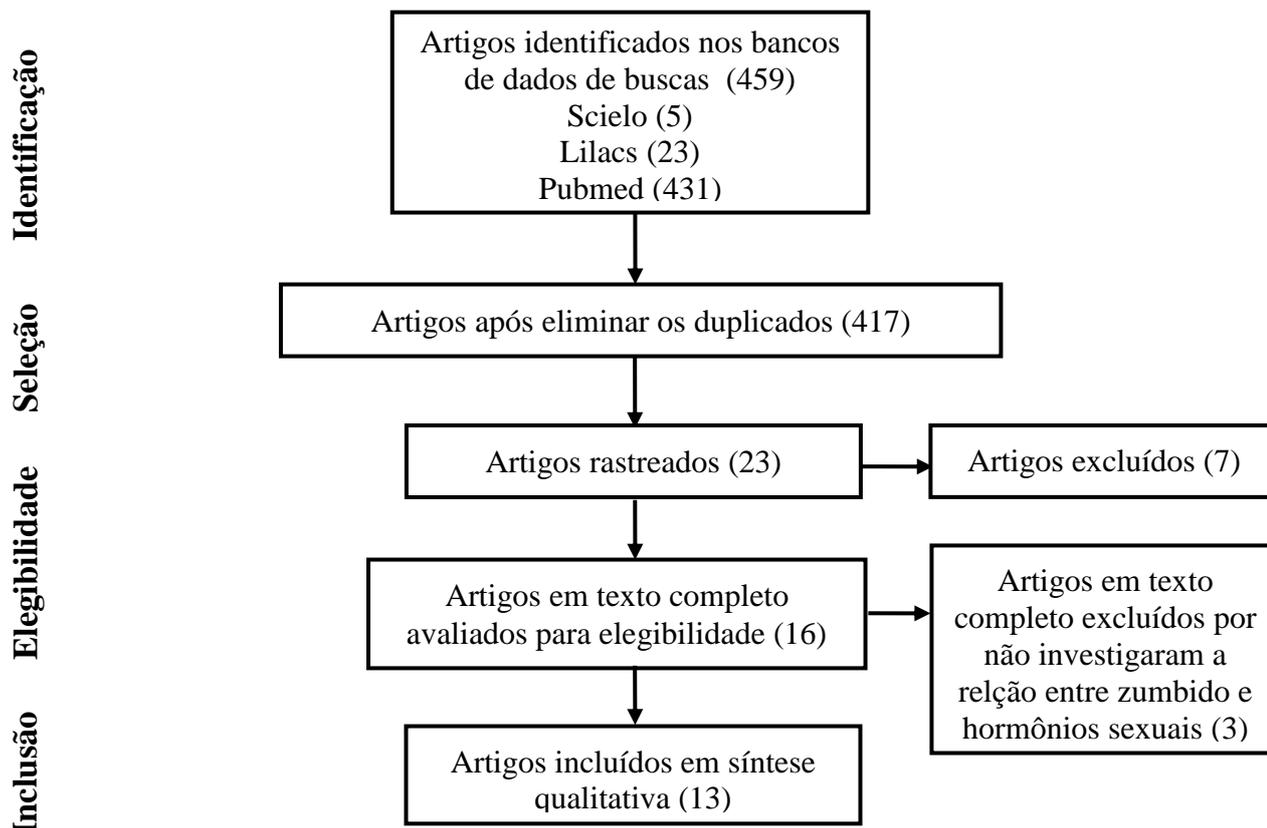


Figura 1. Fluxograma demonstrativo das estratégias de busca utilizadas conforme modelo PRISMA.

Tabela 1. Demonstrativo dos artigos identificados inicialmente e artigos incluídos por palavras chaves utilizadas.

Descritores	Artigos identificados inicialmente	Artigos incluídos
Tinnitus and hormones	310	4
Tinnitus and menstrual cycle	12	4
Tinnitus and estradiol	9	2
Tinnitus and progesterone	9	0
Tinnitus and testosterone	7	0
Tinnitus and contraceptive agents	12	0
Tinnitus and pregnancy	79	3
Tinnitus and hormone replacement	7	0
Tinnitus and menopause	14	0
TOTAL	459	13

Os artigos elegidos foram analisados de acordo com as seguintes categorias: autoria, objetivo proposto, tipo de estudo, amostra, o ano da pesquisa, país de sua realização, tipos de hormônios estudados, métodos utilizados para avaliação do zumbido e dos hormônios, períodos estudados e principais resultados e conclusões dos estudos.

RESULTADOS

Os 13 artigos selecionados encontram-se organizados em duas tabelas. A tabela 2 demonstra a caracterização dos artigos quanto à autoria, o objetivo proposto, o tipo de estudo, amostra, o ano da pesquisa e o país de sua realização.

[Tabela 2]

Quanto aos objetivos, os artigos revisados apresentaram objetivos distintos. A maioria dos estudos investigou o zumbido em conjunto com outros sintomas auditivos de forma geral ou dentro dos contextos da doença de Ménière e da menopausa. Apenas um explorou exclusivamente o zumbido. A relação entre o zumbido e os hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona) foi estudada dentro das seguintes temáticas: ciclo menstrual (31%, n=4), gravidez (31%, n=4), tratamentos com hormônios sintéticos para a menopausa (23%, n=3) e contracepção (15%, n=2). A relação com os hormônios masculinos não foi estudada nos artigos levantados.

De acordo com o tipo de pesquisa realizada, houve uma predominância de estudos observacionais (85%, n=11), não controlados (69%, n=9) com caráter longitudinal (69% n=9). Apenas dois artigos foram de revisão de literatura, sendo um deles do tipo sistemático. Dentre os artigos observacionais não controlados, 5 foram do tipo relato de caso.

Foram investigados 437 indivíduos na faixa etária dos 14 aos 60 anos de idade. A amostra foi composta na grande maioria por mulheres, apenas um artigo investigou homens, apresentando uma amostra de 12 indivíduos do sexo masculino como grupo controle. Quanto ao ano de publicação, os estudos iniciaram suas publicações no ano de 1986 e o mais recente foi do ano de 2015. O país com o maior número de publicações foi o Reino Unido (39%, n= 5), seguido da Brasil (23%, n= 3), Estados Unidos da América (15%, n= 2), China (15%, n= 2) e Irlanda (8%, n=1).

A tabela 3 apresenta os dados de acordo com os tipos de hormônios estudados, os métodos utilizados para avaliação do zumbido e dos hormônios, períodos estudados e principais resultados e conclusões dos estudos.

[Tabela 3]

Os hormônios sexuais estudados foram o estrogênio, progesterona e hormônios sintéticos: estrogênicos (climaval, premarin e tibolona) e contraceptivos conjugados (etinilestradiol, noretisterona, desogestrel). Além desses, os fitoterápicos chineses também foram utilizados para menopausa por ter ação tipo estrogênica. A maioria dos artigos (61%, n=8) estudou os hormônios de forma geral, sem verificar sua ação de forma individualizada, analisando suas flutuações típicas, sem realizar dosagem hormonal.

Em grande parte das pesquisas os métodos de avaliação do zumbido não foram informados (53%, n=7) ou não se utilizou testes e questionários específicos. Escalas e questionários gerais simples ou das patologias estudadas foram utilizadas por 5 (39%) artigos que analisaram sua presença e intensidade. Apenas um artigo (1%) fez uso de escalas e questionários específicos: o *Subjective Tinnitus Severity Scale* (STSS) e o *Tinnitus Grading System* (TGS).

Quanto aos métodos de avaliação hormonal, apenas 3 (23%) estudos realizaram dosagem hormonal. Foram dosados os hormônios sexuais: estradiol e progesterona. Quanto às técnicas para avaliar o ciclo menstrual, a maioria das pesquisas (75%, n=3) não informa ou não fez uso da dosagem hormonal ou de outras técnicas mais simples para verificar regularidade e confirmar fases. Utilizaram-se apenas questionários. Apenas uma pesquisa (25%) dosou o LH presente na urina para identificar a ocorrência da ovulação, realizou o

acompanhamento das mulheres por mais de um ciclo e fez a contagem regressiva dos dias a partir da menstruação para identificar as fases.

Nas pesquisas sobre o ciclo menstrual, o zumbido foi avaliado nos períodos: pré-menstrual e pós-menstrual. As demais pesquisas realizaram seus estudos nos seguintes períodos: gravidez e pós-parto, trimestres gestacionais e pré e pós início do tratamento com hormônios sintéticos.

Por fim, observou-se que a maioria dos artigos (92%, n=12) apresentaram associações entre o zumbido e os hormônios sexuais femininos. Essa relação não foi identificada em seus resultados em apenas um artigo.

DISCUSSÃO

Estudos sobre a interferência dos hormônios sexuais e zumbido são restritos na literatura. Entretanto, apesar da escassez em números, os artigos selecionados nesta revisão apontam para possíveis evidências a existência de uma relação entre os hormônios sexuais femininos e o zumbido. Com relação aos hormônios sexuais masculinos nenhum artigo que investigasse uma possível relação com o zumbido foi encontrada. Os sujeitos do sexo masculino foram utilizados como grupo controle para o estudo do zumbido no ciclo menstrual devido aos mesmos não apresentarem flutuações cíclicas dos níveis hormonais como ocorre nas mulheres⁴.

Apesar de haver divergências quanto a qual sexo apresenta maior prevalência para o zumbido, muitos estudos apresentam uma maior prevalência entre as mulheres^{14,15,16,17}. Isto pode ser devido a diferenças hormonais, pois os homens não apresentam flutuação dos hormônios sexuais como as mulheres^{4,14}. Outras diferenças são os níveis dos hormônios entre os sexos, altas concentrações de testosterona e baixa de estradiol e progesterona estão presentes nos homens quando comparados com as mulheres^{4,5}.

Há um crescente reconhecimento de que os estrogênios desempenham papéis importantes no cérebro masculino. Podendo ter efeitos diferentes, até mesmo opostos, bem como efeitos semelhantes aos femininos, provavelmente por causa dos dimorfismos cerebrais subjacentes que ocorrem em alguns processos cerebrais, mas não em outros^{6,18}.

O dimorfismo cerebral sexual tem sido observado em estruturas auditivas, tais como maior número de células ciliadas externas na cóclea e tamanho mais curto em fêmeas. Além disso, o dimorfismo sexual do sistema serotoninérgico pode também modular a transmissão neuronal no tronco cerebral auditivo e nas estruturas corticais¹. Os homens apresentam então níveis mais baixos de estradiol que podem apresentar ações diferentes do que ocorre nas mulheres devido ao dimorfismo sexual no sistema auditivo.

Diante disso, é preciso mais pesquisas que estudem o zumbido em ambos os sexos, para que haja um melhor entendimento de sua prevalência e da relação entre os hormônios sexuais, audição e zumbido nos homens.

A análise dos artigos levantados nesta revisão permitiu perceber que a presença das flutuações fisiológicas do estrogênio e da progesterona nas mulheres em toda sua vida reprodutiva e também no fim da sua fertilidade pode influenciar o sistema auditivo e suas disfunções, como o zumbido. Seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, esses hormônios exercem um papel sobre o zumbido que ainda precisa ser melhor esclarecido.

Apesar da maioria dos artigos trazerem as alterações no zumbido fazendo uma correlação de forma generalista com a flutuação hormonal vivenciada pelas mulheres, alguns autores trouxeram uma discussão sobre os possíveis mecanismos de ação hormonal sobre o zumbido.

Em sua revisão bibliográfica, Al-Mana e colaboradores¹ discutiram o papel dos hormônios na modulação da função auditiva e suas possíveis contribuições na fisiopatologia das disfunções auditivas, incluindo a hiperacusia, zumbido, doença de Ménière e disfunção

auditiva pré-menstrual. Destacou-se a descrição da base fisiológica e mecanismos propostos para os efeitos hormonais na função auditiva.

A ação modulatória hormonal sobre o sistema auditivo se dá por sua interação com neurotransmissores e com receptores específicos presentes no próprio sistema auditivo e em estruturas extra-auditivo conectadas, como o sistema límbico. Além disso, pode modular fornecimento de sangue para o sistema auditivo e regular o equilíbrio de eletrólitos dos fluidos cocleares. Dentre os hormônios abordados estavam os esteróides reprodutivos estrogênio e progesterona^{1,10}.

O estrogênio pode influenciar o sistema auditivo em diferentes níveis. Nos níveis cocleares foram identificados receptores de estrogênio alfa (ER α) e beta (ER β) no gânglio espiral, na estria vascular e vasos sanguíneos cocleares em humanos¹⁹. No sistema auditivo proximal, receptores específicas não foram relatados¹.

O estrogênio pode ter uma ação excitatória sobre as fibras do nervo auditivo e ter um efeito neuroprotetor através da modulação dos sistemas gabaérgico, serotoninérgico, e glutamatérgico no sistema auditivo^{1,20,21,22}.

Apesar de receptores específicos de progesterona não terem sido identificados no sistema auditivo, a progesterona pode reagir de forma cruzada com outros receptores de esteróides (tais como glicocorticóide e receptores mineralocorticóides) presentes na cóclea ou áreas mais proximais do sistema auditivo. Podem também influenciar o sistema auditivo através da sua interação com o sistema gabaérgico. Em geral, a progesterona tem uma ação neuroprotetora e inibitória no SNC que pode equilibrar a ação excitatório de estrogênio^{1,10,23,24}.

Os autores chegam à conclusão que devido sua capacidade de modular o sistema auditivo, alterações destes hormônios, tanto fisiológica quanto patológica, pode levar a um aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento de zumbido¹.

Zumbido e ciclo menstrual

Uma das condições fisiológicas que permeia quase toda a vida das mulheres é a flutuação hormonal cíclica que ocorre durante o ciclo menstrual⁴. O ciclo menstrual foi estudado nos artigos selecionados através de diferentes metodologias, desde o tipo de estudo aos métodos para a avaliação do ciclo menstrual.

Observou-se que a maioria das pesquisas sobre o ciclo encontradas nesta revisão não demonstraram a preocupação em realizar nenhum tipo de procedimento para confirmar sua regularidade e os períodos estudados, o que pode ser determinante para uma precisa detecção de cada fase do ciclo, na qual diferentes níveis de estrogênio seriam encontrados^{11,25}. Assim, a falta de precisão para delimitar os períodos estudados e ausência da dosagem hormonal poderá repercutir em interpretações equivocadas na correlação entre as ações hormonais características dos diferentes períodos do ciclo sobre o zumbido.

O ciclo menstrual foi dividido pelos autores analisados de acordo com o primeiro dia da menstruação em dois períodos: pré-menstrual e pós-menstrual. Nenhum dos artigos delimitou bem esses períodos. Quanto aos dias selecionadas para avaliação do zumbido, houve artigos que não informaram os dias do ciclo em que ocorreu exatamente a coleta^{1,26} e os que informaram utilizaram dias diferentes. Ishii, Nishino e Campos²⁷ avaliaram o zumbido no período pré-menstrual nos 10 dias antes do início da menstruação. Morse e House²⁸ compararam o zumbido nos 5 dias antes da menstruação e após os 5 primeiros dias da menstruação, do 6º ao 10º dia do ciclo. Andrews e Honrubia²⁶ também utilizaram o termo fase lútea tardia para o período pré-menstrual.

No que se refere às fases do ciclo menstrual, não há uma concordância entre autores, podendo variar entre duas a sete fases. O ciclo menstrual pode ser dividido em duas fases: fase folicular e fase lútea²⁷. Uma fase que fica entre essas duas é frequentemente considerada: a fase ovulatória^{2,4}. As fases folicular e lútea ainda podem ser subdivididas em inicial, média e tardia. A fase folicular tardia coincide com a maturação do folículo dominante, vai do 10º dia

até a ovulação, que ocorre em torno do 14^o dia. Esta fase também é chamada de pré-ovulatória². Durante a fase lútea tardia ocorre a diminuição da produção de progesterona e estrogênio devido a apoptose do corpo lúteo. Esta fase também é chamada de pré-menstrual^{11,26}. Outros autores só as subdividem em duas: inicial e tardia¹¹.

A maioria dos artigos que estudaram o zumbido durante o ciclo menstrual apontaram o período pré-menstrual como de grande relevância para este sintoma, sendo considerada como fator exacerbador^{1,26}. Ao focar as alterações vestibulares no ciclo menstrual, Ishii e seus colaboradores²⁷ investigaram os sintomas presentes durante a fase pré-menstrual. O zumbido esteve presente com uma frequência menor que 5% nesta fase, porém não foi investigado na fase pós-menstrual. Outros sintomas como perda auditiva e vertigem são intensificados durante a fase pré-menstrual^{20,26,28}. Nesta fase, a função auditiva encontra-se menos sensível com limiares auditivos piores^{1,29,30,31}.

Na tentativa de explicar essa exacerbação pré-menstrual do zumbido e dos outros sintomas que ocorrem na doença de Ménière, alguns autores referem uma ação do estrogênio e, especialmente, da progesterona sobre os rins que resultaria no aumento da reabsorção de sódio e água levando assim a um quadro de desequilíbrio eletrolítico, retenção e redistribuição de líquidos. Esse quadro teria um impacto sobre todo o organismo, inclusive sobre a homeostase da orelha interna^{1,26}. O ouvido interno pode responder com um aumento na pressão osmótica, bem como intralabiríntica. O efeito resultante seria uma diminuição da excitabilidade do complexo neural das células ciliadas com diminuição da atividade espontânea, aumento dos limiares de estimulação e diminuição da resposta²⁶. Podendo assim gerar o zumbido como mecanismo de compensação³².

A ação hormonal dos esteróides ovarianos sobre o equilíbrio eletrolítico poderia estar relacionado ao aumento dos níveis de progesterona durante a fase lútea devido sua atuação na tensão pré-menstrual (TPM) e na retenção de líquidos no organismo ocasionado pelo aumento da absorção renal^{27,28}. Stachenfeld³³ descreve que tanto o estradiol quanto a progesterona podem promover a reabsorção renal mais por aumentar os níveis de vasopressina e aldosterona do que por sua ação direta nos rins. A elevação dos níveis de vasopressina é maior no meio da fase lútea do ciclo menstrual concomitante com aumentos de estrogênios e progesterona.

A queda acentuada nos níveis de hormônios reprodutivos na fase pré-menstruação também é apontada como causa para a exacerbação do zumbido, mas sem referir a ação hormonal específica^{1,20,29,30}.

Receptores de estrogênio na estria vascular podem afetar o balanço dos eletrólitos nos fluídos cocleares de forma direta. É referida uma ação positiva de manutenção do equilíbrio eletrolítico na cóclea. A queda dos níveis hormonais levaria também ao desequilíbrio eletrolítico na orelha interna^{34,35}. Outra possível explicação seria a diminuição de sua função neuroprotetora sobre o sistema auditivo inclusive contra o trauma acústico^{1,21,22,36}.

Outro período no qual o zumbido foi exacerbado foi no início da menstruação. Al-Mana¹ em sua revisão descreve a pesquisa de Souaid e Rappaport³⁷ que discute um caso de uma mulher de 45 anos que teve perda auditiva bilateral e zumbido com o início da menstruação que melhoraram posteriormente. Não foi feita correlação deste período do ciclo com os níveis hormonais e seu mecanismo de ação nesse momento.

Sabe-se que durante a menstruação, os níveis de estradiol e progesterona ainda estão baixos. A queda dos níveis hormonais que a antecede inicia-se com a degeneração do corpo lúteo durante a fase lútea tardia ou pré-menstrual. Essa queda dos níveis hormonais leva a uma isquemia do endométrio uterino e a menstruação ocorre^{11,38,39}. Verificou-se também durante a fase menstrual a ocorrência de limiares tonais piores^{19,31}. Percebe-se então que tanto no período pré-menstrual e durante a menstruação os níveis hormonais estão baixos e isso pode estar relacionado à exacerbação do zumbido encontrada nos artigos durante esses períodos.

Apesar destas evidências da variação do zumbido durante o ciclo menstrual, um dos artigos não encontrou alterações significantes no zumbido ao compará-lo nos períodos pré-menstrual e pós-menstrual. Na tentativa de obter uma amostra mais homogênea foram investigadas 13 mulheres com doença de Ménière divididas em dois grupos de acordo com os diferentes padrões de apresentação dos sintomas relacionados ao ciclo menstrual: o grupo com 7 mulheres com síndrome pré-menstrual e com 6 mulheres com ampliação pré-menstrual.

Morse e House²⁸ compararam a percepção do zumbido entre homens e mulheres no momento de triagem para caracterização da amostra através da escala STSS. O zumbido foi percebido de forma semelhante entre homens e mulheres. Apesar de realizar a coleta de dados diários, escolheu apenas duas fases do ciclo menstrual para comparar. Apenas o grupo das mulheres foi comparado nas duas fases, o grupo de homens não foi comparado em dois momentos para verificar uma possível variação do zumbido em um intervalo de tempo semelhante aos que as mulheres tiveram.

Apesar da maioria dos estudos afirmarem que o zumbido sofre alterações durante o ciclo menstrual, divergências foram encontradas na literatura. Além disso, os artigos não contemplaram uma explicação para interferência da flutuação hormonal cíclica sobre o zumbido que unisse os níveis hormonais das fases estudadas e seus respectivos mecanismos de ação. Esta explicação não pode ser deduzida devida a falta de informações sobre os dias do ciclo que compreendiam cada fase estudada e a não dosagem hormonal. Isto indica uma necessidade de novas pesquisas que utilizem métodos semelhantes para uma melhor comparação e técnicas mais rigorosas que permitam aprofundar o conhecimento desta relação que envolva as fases, os níveis hormonais e seus mecanismos de ação.

Gravidez e zumbido

Durante a gravidez sintomas audiológicos como zumbido, plenitude auricular e alterações na sensibilidade auditiva tem sido relatados^{1,14,40,41}. Em sua revisão sistemática, Kumar e seus colaboradores⁴¹, levantaram os sintomas otorrinolaringológicos que ocorrem na gravidez e apontou o zumbido como a queixa auditiva mais comum.

Ao investigar a presença de zumbido em 134 mulheres, por meio de um questionário postal, Gurr e colaboradores¹⁴ mostraram que a prevalência de zumbido em grávidas (25%, n=22) foi significativamente mais elevada do que em não grávidas (11%, n=5) de mesma idade.

Outro estudo apresentou resultados semelhantes. Tsunoda e colegas⁴⁰ observaram que 24,9% das 225 mulheres grávidas em seu estudo relataram sintomas otológicos, incluindo zumbido e plenitude auricular que se resolveu após dar à luz, mas sem mudanças na audiometria. Entre as 29 mulheres não-grávidas do grupo controle, a incidência de problemas de ouvido foi de 3,4%. Houve diferença significativa entre os grupos. Artigo mais recente identificou a presença de zumbido em 33% das 82 grávidas estudadas, sendo o zumbido a queixa auditiva mais citada. As mulheres foram divididas em 3 grupos de acordo com o trimestre gestacional. O zumbido esteve presente com uma frequência semelhante nos 3 trimestres: 1º (32%), 2º (36%) e 3º (30%), nenhuma estatística inferencial foi feita¹².

Um caso incomum de alta gravidade foi relatado por Mukhophadhyay e colaboradores⁴², no qual o zumbido levou a uma cesariana de emergência em 34 semanas, com resolução total no pós-operatório.

Na tentativa de explicar esse aumento da prevalência do zumbido durante a gravidez, os autores aqui investigados sugeriram como causa as alterações hormonais em conjunto com outras complexas mudanças fisiológicas.

O aumento dos níveis de hormônios femininos durante a gravidez ocasionaria uma maior retenção de líquidos no organismo e uma circulação hiperdinâmica^{1,4,14} que resultaria em aumento da pressão na orelha interna e em um desequilíbrio eletrolítico que alteraria sua homeostase^{1,12,14,41,43}.

Para kenny e colegas⁴³, o aumento da pressão perilinfática pode ser causada de duas maneiras: alterando a manutenção da composição química dos processos de transporte de íons entre perilinfa e endolinfa no ouvido interno, e por uma possível permeabilidade do aqueduto coclear que permitiria a transmissão do aumento da pressão no líquido cefalorraquidiano ao fluido perilinfático.

Ao investigar se o estradiol prejudicaria a função das células marginal da estria vascular em ratos, encontrou-se uma ação não genômica do estradiol que levou a inibição de canais iônicos de potássio que seria prejudicial à homeostase da orelha interna. Porém, em humanos os níveis de estradiol utilizados só seriam equivalentes apenas quando a concentração plasmática de estradiol fossem maiores do que durante o ciclo menstrual normal, como o que ocorre no final da gravidez e durante o uso de pílulas anticoncepcionais³⁴.

Outras possíveis causas citadas foram: a hipercoagulabilidade e a imunossupressão. O estado de hipercoagulabilidade que ocorre durante a gravidez normal pode causar a oclusão vascular na microcirculação do ouvido interno por microembolia. A baixa da imunidade durante a gravidez aumentaria a susceptibilidade a reações alérgicas e infecções que podem afetar o ouvido interno e os sintomas da doença de Ménière^{41,43}.

Em todos os casos de mulheres aqui investigados que não tinham zumbido e o apresentaram na gravidez, houve resolução do zumbido após o parto. O que demonstra uma forte relação entre a gravidez e o zumbido. Com relação ao período de surgimento do zumbido, este esteve presente em todos os três trimestres¹². Algumas pesquisas trazem relatos de caso do surgimento no terceiro trimestre^{43,44,45}.

Menopausa e zumbido

Assim como ocorreu no ciclo menstrual e na gravidez, o zumbido foi apresentado como um dos sintomas da menopausa^{46,47,48,49} sendo relacionado com a queda acentuada nos hormônios reprodutivos e com isso perda de sua neuroproteção de uma forma mais intensa do que o que ocorre na fase lútea tardia do ciclo menstrual¹.

Observou-se que a diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa ou na síndrome de Turner, é associado a um aumento da frequência de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer que demonstra seu papel neuroprotetor, sendo também considerado um antioxidante^{1,50,51}.

Sabe-se que os pacientes com síndrome de Turner, onde a falta de estrogênios é uma das principais características, comumente desenvolvem uma presbiacusia precoce, o envelhecimento prematuro do sistema auditivo^{52,53}.

Pesquisas pré-clínicas encontraram que ratos com deficiência ou eliminação de receptores tipo beta de estrogênio apresentaram uma perda auditiva relacionada à idade simultânea com uma basal degeneração apical do órgão de Corti^{54,55}. Isto demonstra que o estrogênio desempenha um papel importante na manutenção da integridade auditiva.

Uma redução da sensibilidade auditiva tem sido associada à menopausa em mulheres. Estudos epidemiológicos demonstraram que as mulheres têm melhores limiares de alta frequência do que os homens em praticamente todas as faixas etárias e que o declínio auditivo relacionado com a idade começa após os 30 anos nos homens, mas não até depois dos 50 anos nas mulheres. Isso coincide com a transição da menopausa na maioria das mulheres, levando assim à hipótese de que a menopausa desencadeia deterioração auditiva, possivelmente devido a níveis reduzidos de estrogênios endógenos e a redução de seus efeitos protetores sobre o sistema auditivo^{1,56,57}. Em seu estudo Hederstierna e colaboradores⁵⁷ acompanharam 104 mulheres por duas vezes em intervalos com intervalo médio de 7,5 anos e encontraram um declínio relativamente rápido da audição.

Em outro estudo de Kõşüş e colaboradores⁵⁸, as mulheres pós-menopáusicas estudadas apresentaram limiares piores comparados com as mulheres ainda menstruam da mesma idade. Assim, o estrogênio pode retardar a perda auditiva em mulheres idosas.

Resultado semelhante foi encontrado em pesquisa pré-clínica. Camundongos fêmeas na pré-menopausa têm células ciliadas externas cocleares mais saudáveis em relação aos machos de mesma idade, mas grande parte desta vantagem relativa é perdida após a menopausa⁵⁹.

Essas alterações hormonais que ocorrem durante a menopausa podem resultar em comprometimento da homeostase dos fluidos labirínticos assim como ocorre durante o ciclo menstrual e gravidez. O comprometimento das características dos fluidos labirínticos influi no metabolismo basal da orelha interna, podendo justificar sintomas otológicos na mulher. Essas alterações podem ser assintomáticas ou clinicamente referidas como vertigens, instabilidade, zumbidos, plenitude auricular e hipoacusia^{1,12}.

Hormônios esteróides sintéticos: terapia de reposição hormonal e contraceptivos

Além do estudo dos hormônios sexuais endógenos nas suas fisiológicas flutuações hormonais, alguns artigos estudaram a relação entre o zumbido e hormônios esteróides sintéticos usados na terapia de reposição hormonal e como contraceptivos orais.

Dois artigos estudaram a fitoterapia chinesa e a TRH ocidental. As pesquisas apresentaram a melhora do zumbido e aumento nos níveis de estradiol após os tratamentos fitoterápicos em mulheres com menopausa espontânea^{48,49}. Ao comparar os dois tipos de tratamento em 20 pacientes com zumbido, apesar de ambos elevarem os níveis de estradiol, apenas os fitoterápicos apresentam influencia significativa sobre o zumbido, com uma melhora em 50% dos pacientes. A TRH com 2,5 mg de tibolona levou a um aumento significativamente maior dos níveis de estradiol, mas não causou uma melhora significativa no zumbido⁴⁹.

A ação terapêutica dos fitoterápicos chineses se daria devido a alguns de seus componentes conterem fitoestrógenos e outras substâncias semelhantes ao estrogênio. Possuindo assim uma ação tipo estrogênica sobre o útero e ovários com a modulação de receptor de estrogênio, aumentando sua expressão e a sensibilidade^{48,49}.

Como durante a menopausa há a queda dos níveis hormonais, a administração de substâncias que tenham ação tipo estrogênica com efeitos colaterais reduzidos elevaria os níveis de estrogênio aproximando-os da normalidade e resolvendo assim os efeitos negativos da insuficiência estrogênica sobre a audição e zumbido^{1,11,56,57}.

É interessante destacar que no estudo apresentado, a TRH com 2,5 mg de tibolona não obteve sucesso para o tratamento do zumbido, apesar de conseguir aumentar os níveis de estrogênio para próximo da normalidade e melhorar um pouco o zumbido, essa melhora não foi significativa. Apresentando com isso uma ação benéfica sobre grande parte dos sintomas da menopausa, mas não sobre o zumbido. Isto pode ter se dado pelos efeitos adversos maiores e por diferentes mecanismos de ação dos fitoterápicos⁴⁹. Outro estudo que utilizou TRH estrogênica em pacientes que já apresentaram zumbido conseguiu obter resultados positivos sobre o mesmo⁶⁰.

As pesquisas que analisaram os efeitos da TRH sobre a audição apresentaram resultados bem heterogêneos e contraditórios, ora positivos, ora negativos ou nulos. Esses resultados ainda variavam quanto aos componentes medicamentosos, se eram apenas compostos estrogênicos ou conjugados com adição de progestagênicos⁵⁷.

Pesquisas encontraram uma melhora na audição em mulheres que faziam uso de TRH estrogênica em comparação as que não usavam nenhum tratamento. Sugerindo com isso um efeito protetor do estrogênio. Este seria capaz de atrasar o início da perda auditiva em mulheres menopausadas^{29,61,62}. Ao comparar a terapia estrogênica com a combinada que também faz o uso de progestagênicos, os estrogênicos apresentaram melhores resultados⁶⁴. Em algumas pesquisas a terapia conjugada apresentou resultados positivos^{62,63}.

Um outro estudo com TRH estrogênica teve resultado negativo sobre o zumbido. O autor relatou um estudo de caso de mulher de 45 anos histectomizada a 4 meses que apresentou perda auditiva súbita e zumbido após dois dias do início da TRH com climaval.

Ao ter o tratamento suspenso teve melhora da audição e do zumbido. Ao ter que reiniciar o tratamento outra droga foi utilizada, o premarin, os mesmos efeitos retornaram posteriormente, porém com uma menor intensidade⁷. Borges e colaboradores⁴⁶ trazem que a reposição hormonal poderia ser precursora dos sintomas otológicos dentre eles o zumbido apresentados nas mulheres na menopausa estudadas.

Os compostos conjugados foram apontados como prejudiciais para a audição⁶⁴ podendo até acelerar a perda auditiva relacionada à idade, em relação à monoterapia com estrogênio⁶⁵.

Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos com contraceptivos. É apresentado um caso de surdez neurossensorial súbita precedida de zumbido após troca por anticoncepcional com maior dosagem de progestagênio. Os sintomas são resolvidos após tratamento convencional com esteróides. Anteriormente a paciente fazia uso de Marvelon, que contém 150 microgramas desogestrel e 30 microgramas Ethinylstradiol. Não é dito por quanto tempo a paciente fazia uso desta medicação até trocá-lo por Binovum, um contraceptivo conjugado com 500 microgramas Noretisterona e 35 microgramas etinilestradiol. A troca foi feita há dois meses antes do aparecimento do zumbido⁶⁶.

Mitre e colaboradores⁶⁷ referiram que o uso de contraceptivos orais pode provocar alteração funcional da orelha interna, principalmente zumbido e síndrome vestibular periférica irritativa, mas não evidenciou alterações de limiares auditivos. Em sua pesquisa verificaram uma prevalência significativa de zumbido no grupo que fazia uso dos anticoncepcionais (33%), enquanto que as participantes do grupo controle não apresentaram queixa de zumbido. Cada grupo era composto por 30 mulheres. Em outra pesquisa realizada com mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral observou-se que, em relação à capacidade auditiva e de autopercepção, este uso não determina alteração auditiva significativa, mas favorece a ocorrência de zumbido⁶⁸.

Ação negativa desses medicamentos para reposição hormonal e para contracepção sobre o zumbido e audição se daria pelo mecanismo de ação semelhante aos esteróides endógenos: alteração do equilíbrio eletrolítico e ação excitatória direta no SNC. Os seus efeitos colaterais tromboembólicos também podem estar envolvidos^{7,67,69}.

Pode-se perceber uma diferença nos impactos dos hormônios sintéticos sobre a audição e zumbido. Os medicamentos para reposição hormonal apresentaram mais resultados positivos do que negativos em contraste com o que foi encontrado para os contraceptivos. Isto pode ser explicado pelo fato dos fármacos para TRH conseguirem elevar os níveis de estradiol para níveis próximos aos fisiológicos restaurando os efeitos protetores do estradiol sobre o sistema auditivo^{1,56,57}.

Já os contraceptivos atuam no nível de hipófise e hipotálamo inibindo a secreção de gonadotrofinas, mantendo os níveis dos hormônios sexuais em níveis constantes, sem a flutuação hormonal característica do ciclo para impedir a ocorrência da ovulação⁶⁷.

Strachan⁷ refere uma diferença entre esses medicamentos em nível de estrutura química. Apesar de ambas as preparações utilizarem estrogênicos, o contraceptivo oral combinado contém um composto sintético denominado etinilestradiol com um grupo etinilo na posição C-17 que aumenta grandemente a sua potência.

Diante dos resultados contraditórios sobre os efeitos dos hormônios sintéticos sobre a audição e escassez de estudos que avaliem seu impacto sobre o zumbido. É preciso então mais estudos para se definir com exatidão o papel dos esteróides sintéticos sobre a audição e zumbido. Os bons resultados alcançados pelos fitoterápicos da medicina chinesa são um incentivo para maiores estudos que busquem esclarecer seus mecanismo e os efeitos a longo prazo.

Métodos avaliativos do zumbido

O zumbido foi avaliado na maioria das pesquisas por meio de questionários não específicos que investigaram apenas sua presença e intensidade. Outras pesquisas nem sequer

informaram os métodos utilizados para sua avaliação. O que pode demonstrar o fato do zumbido não ser o foco de estudo principal das pesquisas levantadas, sendo estudado pela maioria dos pesquisadores em conjunto com outros sintomas auditivos. Foi estudado de forma exclusiva apenas em um trabalho que foi do tipo relato de caso. Fazem-se necessárias novas pesquisas que dêem maior importância ao zumbido e utilizem questionários específicos validados e testes psicoacústicos para melhor caracterizá-lo e mensurá-lo. Podendo assim realizar uma melhor avaliação de seu comportamento diante da influência dos hormônios sexuais^{13,70}.

CONCLUSÃO

Apesar da escassez de estudos sobre a relação entre os hormônios sexuais e o zumbido, a literatura levantada demonstrou que: o zumbido sofreu alterações durante o ciclo menstrual, sendo exacerbado nos períodos pré-menstrual e no início da menstruação; teve prevalência maior em mulheres grávidas; foi a queixa auditiva mais comum durante a gravidez e sintoma presente na menopausa; os fitoterápicos usados para reposição hormonal em mulheres menopausadas diminuíram a intensidade do zumbido, a TRH tradicional com esteróides sintéticos teve efeito significativo em pacientes que já apresentavam o zumbido ou foi fator desencadeador de zumbido e os contraceptivos favoreceram a ocorrência de zumbido. Diante desses resultados pode-se concluir que a presença das flutuações do estrogênio e da progesterona nas mulheres, seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, podem exercer uma interferência sobre o zumbido.

Contudo, para melhor esclarecimento, novos estudos devem ser feitos com desenhos metodológicos mais otimizados, que optem por estudos controlados e com amostras maiores, que possam investigar correlações e incidência do zumbido entre os sexos e nas diferentes flutuações hormonais femininas e durante tratamento com hormônios sintéticos, assim como a eficácia dessas terapias. Técnicas mais elaboradas que utilizem a dosagem hormonal, testes e questionários específicos para a avaliação do zumbido precisam ser utilizados. Pesquisas que investiguem a relação entre os hormônios sexuais, audição e zumbido nos homens também se fazem necessárias.

Ao avaliar o ciclo menstrual é importante utilizar estratégias que confirmem sua regularidade, a ovulação e a determinação de fases e nível hormonal, como a dosagem sanguínea hormonal, ultrassonografias, o acompanhamento de mais de um ciclo, a contagem regressiva a partir da menstruação. Para que se possa assim aprofundar o conhecimento da interferência das diferentes flutuações hormonais e de sua modulação terapêutica sobre o zumbido que envolva os níveis hormonais, fases estudadas e seus respectivos mecanismos de ação. Com isso será possível confirmar os resultados aqui encontrados e esclarecer algumas dúvidas que ainda existem sobre a influência dos hormônios sexuais no zumbido.

REFERÊNCIAS

1. Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon L. Hormones and the auditory system: a review of Physiology and pathophysiology. *Neuroscience*. 2008;153(4):881-900.doi:10.1016/j.neuroscience.2008.02.077
2. Oliveira HC, Lemgruber I. Tratado de ginecologia Febrasg. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter; 2001.
3. Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS, Marcondes FK. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. *Rev Bras Ciênc Farmac*. 2004;40(2):165-79. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322004000200005>
4. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos. In: Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier; 2006:1011-26

5. Wolff RB, Gomes RCT, Verna C, Maioral GCCC, Rampazo TC, Simões RS, et al. Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. *Ver Assoc Med Bras.* 2012;58(4):493-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000400023>
6. Damiani D, Damiani D, Ribeiro TM, Setian N. Sexo cerebral: um caminho que começa a ser percorrido. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(1):37-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302005000100006>
7. Strachan D. Sudden sensorineural deafness and hormone replacement therapy. *J LaryngolOtol.* 1996;110(12):1148–50. doi: 10.1017/S0022215100135984
8. Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon LM. Alteration in auditory function during the ovarian cycle. *Hear Res.* 2010;268(1-2):114-22. doi: 10.1016/j.heares.2010.05.007.
9. Białek M, Zaremba P, Borowicz KK, Czuczwar SJ. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Pol J Pharmacol.* 2004;56(5):509-18. Available from: http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2004/5_509.pdf
10. Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(7):1-11. doi: 10.1111/jne.12402.
11. Silverthorn DU. Reprodução e desenvolvimento. In: *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada.* Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2010:830-67.
12. Schmidt PMS, Flores FT, Rossi AG, Silveira AF. Hearing and vestibular complaints during pregnancy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):29-33. doi:10.1590/S1808-86942010000100006
13. Figueiredo RR, De Azevedo AA. Zumbido. Rio de Janeiro: Revinter; 2013.
14. Gurr P, Owen G, Reid A, Canter R. Tinnitus in pregnancy. *Clin Otolaryngol.* 1993;18(4):294-7. doi: 10.1111/j.1365-2273.1993.tb00851
15. Pinto PCL, Sanchez TG, Tomita S. Avaliação da relação entre severidade do zumbido e perda auditiva, sexo e idade do paciente. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):18-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000100004>
16. Weber SR, Périco E. Zumbido no trabalhador exposto ao ruído. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;16(4):459-65. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-80342011000400016>
17. Oiticica J, Bittar RSM. Prevalência do zumbido na cidade de São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(2):167-176. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.004>
18. Gillies GE, McArthur S. Estrogen Actions in the Brain and the Basis for Differential Action in Men and Women: A Case for Sex-Specific Medicines. *Pharmacol Rev.* 2010;62(2):155–98. doi: 10.1124/pr.109.002071
19. Stenberg AE, Wang H, Fish J, Schrott-Fischer A, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner’s syndrome. *Hear Res.* 2001;157:87-92. doi:10.1016/S0378-5955(01)00280-5
20. Charitidi K, Meltser I, Tahera Y, Canlon B. Functional responses of estrogen receptors in the male and female auditory system. *Hear Res.* 2009;252:71-8. doi: 10.1016/j.heares.2008.12.009
21. Nolan LS, Maier H, Hermans-Borgmeyer I, Giroto G, Ecob R, Pirastu, et al. Estrogen related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. *Neurobiol Aging.* 2013;34(8):2077.e1-2077.e9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.009.
22. Wang H, Wu W, Han H, Li B, Wang G, Yu M. Estrogen reduces caspase-3 expression in the inner ear of guinea pigs exposed to stimulated microgravity and inboard noises of spaceship. *Int Adv Otol.* 2014;10(10):25–29 doi:10.5152/iao.2014.005
23. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, et al. Progesterone Receptors: Form and Function in Brain. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2):313-339. doi:10.1016/j.yfrne.2008.02.001.
24. Schumacher M, Hussain R, Gago N, Oudinet J-P, Mattern C, Ghomari AM. Progesterone Synthesis in the Nervous System: Implications for Myelination and Myelin Repair. *Front Neurosci.* 2012;6:10. doi:10.3389/fnins.2012.00010.

25. Dias I, Simão R, Novaes JS. Efeito das Diferentes Fases do Ciclo Menstrual em um Teste de 10RM. *Fitness & Performance*. 2005;4(5):288 – 92. doi:10.3900/fpj.4.5.288.p
26. Andrews JC, Honrubia V. Premenstrual Exacerbation of Meniere's Disease Revisited. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43(5):1029–40. doi:10.1016/j.otc.2010.05.012
27. Ishii C, Nishino LK, Campos CAH. Caracterização vestibular no ciclo menstrual. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(3):375-80. doi:10.1590/S1808-86942009000300012
28. Morse GG, House JW. Changes in Ménière's Disease Responses as a Function of the Menstrual Cycle. *Nurs Res*. 2001;50(5):286-92.
29. Caruso S, Maiolino L, Rugolo S, Intelisano G, Farina M, Cocuzza S. Auditory brainstem response in premenopausal women taking oral contraceptives. *Hum Reprod*. 2003;1(8):85–89. doi:10.1093/humrep/deg003
30. Stevens N, Hullar TE. Improvement in Sensorineural Hearing Loss During Pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(9):614–18. doi: 10.1177/0003489414525590
31. Souza DS, DA Rosa, Marine RD. Variação do limiar auditivo em mulheres durante o ciclo menstrual (Trabalho de conclusão de curso). João Pessoa, Brasil: Universidade Federal da Paraíba, 2016.
32. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*. 2013;12(9):920–30. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
33. Stachenfeld, Nina S. Sex Hormone Effects on Body Fluid Regulation. *Exerc Sport Sci Rev*. 2008;36(3):152–9. doi: 10.1097/JES.0b013e31817be928
34. Lee JH, Marcus DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated striavascularis. *Hear Res*. 2001;158(1-2):123-30. doi: 10.1016/S0378-5955(01)00316-1
35. Adriztina I, Adnan A, Adenin I, Haryuna SH, Sarumpaet S. Influence of Hormonal Changes on Audiologic Examination in Normal Ovarian Cycle Females: An Analytic Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(4):294-9. doi:10.1055/s-0035-1566305.
36. Meltser, I., Tahera, Y., Simpson, E., Hultcrantz, M., Charitidi, K., Gustafsson, J.A., Canlon, B. Estrogen receptor beta protects against acoustic trauma in mice. *J. Clin. Invest*. 2008;118(4):1563-70. doi: 10.1172/JCI32796
37. Souaid JP, Rappaport JM. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with the menstrual cycle. *J Otolaryngol*. 2001;30(4):246-50. doi: 10.2310/7070.2001.20181
38. Walpurger V, Pietrowsky R., Kirschbaum C, Wolf OT. Effects of the menstrual cycle on auditory event-related potentials. *Horm Behav*. 2004;46:600-6. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.07.002
39. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Reprodução humana. In: *Embriologia Clínica*. São Paulo, Brasil: Guanabara Koogan S.A; 2013:7-20
40. Tsunoda K, Takahashi S, Takanosawa M, Shimoji Y. The influence of pregnancy on sensation of ear problems - ear problems associated with healthy pregnancy. *J Laryngol Otol*. 1999;113:318-20. doi: https://doi.org/10.1017/S0022215100143877
41. Kumar R, Hayhurst KL, Robson AK. Ear, nose, and throat manifestations during pregnancy. *Otolaryngol Head and Neck Surgery*. 2011; 145(2):188-98. doi: 10.1177/0194599811407572
42. Mukhophadhyay S, Biswas S, Vindla S. Severe tinnitus in pregnancy, necessitating caesarean delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(1):81-2. doi: 10.1080/01443610601062689
43. Kenny R, Patil N, Considine N. Sudden (reversible) sensorineural hearing loss in pregnancy. *Ir J Med Sci*. 2011; 180:79–84. doi: 10.1007/s11845-010-0525-z
44. Shapiro JL, Yudin MH, Ray JG. Bell's Palsy and Tinnitus during Pregnancy: Predictors of Pre-eclampsia? Three cases and a detailed review of the literature. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:647–51. doi: http://dx.doi.org/10.1080/00016489950180577
45. Bozzato A, Gottwald F, Steinhart H, Zenk J. Binaural auditory deficit during pregnancy. *HNO*. 2004; 52:911–16. doi: 10.1007/s00106-003-1022-8

46. Borges FN, Ganança CF, Campos CAH, Aldrighi JM, Tomaz A. Menopausa: principais sinais e sintomas à avaliação vestibular computadorizada. *Distúrb.Comum.* 2008;20(2):241-7. Available from: <http://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/6820/4940>
47. Guimarães ACA, Baptista F. Relationship between physical activity and menopausal symptoms. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2011; 16(2):144-49. doi: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.12820/RBAFS.V.16N2P144-149](http://dx.doi.org/10.12820/RBAFS.V.16N2P144-149)
48. Qian LQ, Wang B, Niu JY, Gao S, Zhao DY. Assessment of the clinical effect of Chinese medicine therapy combined with psychological intervention for treatment of patients of perimenopausal syndrome complicated with hyperlipidemia. *Chin J Integr Med.* 2010;16(2):124-30. doi: [10.1007/s11655-010-0124-x](https://doi.org/10.1007/s11655-010-0124-x).
49. Jia M, Kluwe L, Liu HC, Tang QJ, Liu L., WANG ZZ, et al. Efficacy and Side-effects of a Semi-individualized Chinese Herb Mixture “Tiáo Gēng Tāng” for Menopausal Syndrome in China. *In Vivo.* 2015;29:109-16. Available from: <http://iv.iarjournals.org/content/29/1/109.full.pdf+html>
50. Behl C, Moosmann B, Manthey D, Heck S. The female sex hormone oestrogen as neuroprotectant: activities at various levels. *Novartis Found Symp.* 2000; 230:221-34
51. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol.* 2001; 63(1):29–60. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/569e/acc7ba83cbe64577d1c7c6fe182838c35357.pdf>
52. Stenberg AE, Wang H, Sahlin L, Stierna P, Enmark E, Hultcrantz M. Estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of the 'Turner mouse' and an estrogen receptor beta knockout mouse. *Hear Res.* 2002; 166(1-2):1-8. Available from: http://ac-els-cdn-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/S0378595502003106/1-s2.0-S0378595502003106-main.pdf?_tid=a5a9bdec-f7a8-11e6-9fee-00000aab0f26&acdnat=1487621618_8deaa54b67560fa292f041f06e717eb6
53. Beckman A, Conway GS, Cadge B. Audiological features of Turner’s syndrome in adults. *Int. J. Audiol.* 2004; 43: 533-44. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/14992020400050068>
54. Chen J, Nathans J. Estrogen-related receptor beta/NR3B2 controls epithelial cell fate and endolymph production by the stria vascularis. *Dev. Cell.* 2007;13(3):325-37. doi:[10.1016/j.devcel.2007.07.011](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.07.011)
55. Simonoska R, Stenberg AE, Duan M, Yakimchuk K, Fridberger A, Sahlin L, et al. Inner ear pathology and loss of hearing in estrogen receptor-beta deficient mice. *J. Endocrinol.* 2009;201(3):397-406. doi: [10.1677/JOE-09-0060](https://doi.org/10.1677/JOE-09-0060).
56. Hederstierna C, Hultcrantz M, Collins A, Rosenhall U. The menopause triggers hearing decline in healthy women. *Hear Res.* 2010;259(1-2):31-35. doi:[10.1016/j.heares.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.09.009).
57. Oliveira TSC. Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa [dissertação]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.
58. Köşüş N, Köşüş A, Turhan NÖ, Kurtaran H Hearing levels in menopausal women and the effect of tibolone on audiological functions. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(3):294-7. doi: [10.3109/01443615.2011.649316](https://doi.org/10.3109/01443615.2011.649316).
59. Guimaraes P, Zhu X, Cannon T, Kim S, Frisina RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res.* 2004; 192(1–2):83–89. doi:[10.1016/j.heares.2004.01.01347](https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.01.01347).
60. Soares YCMM, Kós AOA, Lima MAM, Tomita S. Resposta clínica à reposição estrogênica em pacientes no climatério que apresentam zumbido idiopático. *Acta AWHO.* 1994;13(2):71-3
61. Kilicdag EB, Yavuz H, Bagis T, Tarim E, Erkan AN, Kazanci F. Effects of estrogen therapy on hearing in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):77–82. doi:[10.1016/j.ajog.2003.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.06.001)

62. Khaliq F, Tandon OP, Goel N. Differential effects of exogenous estrogen versus a estrogen-progesterone combination on auditory evoked potentials in menopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005; 49(3):345–52.
63. Caruso S, Cianci A, Grasso D, Agnello C, Galvani F, Maiolino L, et al. Auditory brainstem response in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause*. 2000;7(3):178-83.
64. Guimaraes P, Frisina ST, Mapes F, Tadros SF, Frisina DR, Frisina RD. Progesterone negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(38):14246–49. doi: 10.1073/pnas.0606891103
65. Price K, Zhu X, Guimaraes PF, Vasilyeva ON, Frisina RD. Hormone replacement therapy diminishes hearing in peri-menopausal mice. *Hear. Res*. 2009; 252(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.heares.2009.02.010
66. Hanna GS. Sudden deafness and the contraceptive pill. *J Laryngol otol*. 1986;100(6):701-6. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215100099928>
67. Mitre EI, Figueira AS, Rocha AB, Alves SMC. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006; 72(3):350-4. doi: 10.1172/JCI32796
68. De Domenico ML, Lório MCM. Avaliação audiológica em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais orais. *Pró-fono*. 2002;14(3):415-24
69. Urbaniak J 1, Zielińska-Bliźniewska H, Miłośki J, Pietkiewicz P, Kuśmierczyk K, Olszewski J. Effects of oral contraceptives on selected parameters of the homeostatic control system in young women having a sudden disorder of the auditory and/or balance system *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272(2):321-6. doi: 10.1007 / s00405-013-2853-x.
70. Santos filha VAV, Menezes PL. Acufenometria: o resgate de um instrumento de avaliação do zumbido e sua correlação com perdas auditivas sensorioneurais. *Revista Fonoaudiologia*. 2005;3:9-11. Available from: <http://www.fonoaudiologia.org.br/publicacoes/Revista1Vol3-JanFevMar2005.pdf>

Tabela 2. Análise dos artigos selecionados em relação à autoria, ano de publicação, país, objetivos, tipo de estudo e característica da amostra.

Autores, ano (país)	Objetivo	Tipo de Estudo	Amostra
Hanna ⁶⁶ , 1986 (Reino Unido)	Discutir sobre a perda auditiva neurossensorial e pílula anticoncepcional.	Observacional não controlado, longitudinal, relato de caso.	Uma mulher de 25 anos que apresentou perda auditiva precedida de zumbido.
Strachan ⁷ , 1996 (Reino Unido)	Discutir sobre ocorrência de perda auditiva após uso de terapia de reposição hormonal.	Observacional não controlado, longitudinal, relato de caso.	Uma mulher de 45 anos histerectomizada em terapia de reposição hormonal.
Morse e House ²⁸ , 2001 (EUA)	Estabelecer a relação entre as fases do ciclo menstrual e as respostas da doença de Ménière.	Observacional controlado, longitudinal.	Homens e mulheres com doença de Meniere/ idade: 18- 45 anos. G1: 12 homens (grupo controle) G2: 13 mulheres. G2A: 7 (síndrome pré-menstrual) G2B: 6 (ampliação pré-menstrual)
Mitre et al. ⁶⁷ , 2006 (Brasil)	Correlacionar o uso de contraceptivo hormonal oral com possíveis alterações auditivas e vestibulares.	Observacional, controlado, transversal.	60 mulheres/ idade: 14 a 35 anos. G1: 30 mulheres que usam contraceptivo oral combinado. G2: 30 mulheres que nunca usaram contraceptivos orais (grupo controle).
Mukhopadhyay ⁴² 2007 (Reino Unido)	Discutir sobre a ocorrência de zumbido grave na gravidez.	Observacional não controlado, longitudinal, relato de caso.	Uma grávida com grave zumbido pulsátil unilateral, insônia, perda auditiva progressiva e dor de cabeça temporal.
Al Mana et al. ¹ , 2008 (Reino Unido)	Explorar o potencial papel dos hormônios na modulação da função auditiva e no desenvolvimento de condições patológicas no sistema auditivo.	Revisão da literatura	Ausente
Ishii et al. ²⁷ , 2009 (Brasil)	Comparar os resultados dos testes do exame vestibular em mulheres jovens, nos períodos pré e pós-menstrual.	Observacional, não controlado, longitudinal.	20 mulheres / idade: 18 e 35.

Andrews e Horunbia ²⁶ , 2010 (EUA)	Discutir sobre a relação entre os sintomas da doença de Ménière e o ciclo menstrual.	Observacional não controlado, longitudinal, relato de caso.	Uma mulher de 34 anos com doença de Ménière.
Schmidt et al. ¹² , 2010 (Brasil)	Verificar a ocorrência de queixas auditivas e vestibulares em gestantes.	Observacional não controlado, transversal.	82 gestantes / idade: 15 a 44 anos G1: 22 (1º trimestre) G2: 33 (2º trimestre) G3: 27 (3º trimestre)
Qian et al. ⁴⁸ , 2010 (China)	Observar o efeito da terapia da medicina chinesa combinada com uma intervenção psicológica sobre os sintomas clínicos, níveis de lipídios sanguíneos e de hormônios sexuais em pacientes com síndrome peri-menopausa complicado com hiperlipidemia.	Observacional, controlado, longitudinal	185 mulheres com síndrome peri-menopausa e hiperlipidemia. idade: 41-60 anos . G1: 59 (terapia fitoterápica chinesa) G2: 63 (intervenção psicologia) G3: 63 (terapias combinadas)
Kenny et al. ⁴³ , 2011 (Irlanda)	Discutir as diferentes explicações sobre como perda auditiva pode ocorrer devido a mudanças físicas no corpo durante a gravidez e parto.	Observacional não controlado, longitudinal, relato de caso.	Uma mulher de 38 anos acompanhada em duas gestações.
Kumar et al. ⁴¹ ., 2011 (Reino Unido)	Destacar os sintomas otorrinolaringológicos que ocorrem na gravidez.	Revisão sistemática da literatura	68 artigos
Jia et al. ⁴⁹ , 2015 (China)	Verificar a eficácia e efeitos colaterais de um semi-individualizada mistura de ervas chinesas "Tião Geng Täng" para a síndrome da menopausa na China.	Observacional, controlado, longitudinal	60 mulheres com sintomas de menopausa/idade: 40 -60 anos G1: 30 (tratamento com fitoterapia chinesa) G2: 30 (tratamento tradicional com tibolona)

Tabela 3. Hormônios sexuais estudados, métodos de avaliação do zumbido e hormonais e principais resultados dos artigos selecionados.

Autores	Hormônio sexuais estudados	Métodos avaliativos hormonais	Períodos estudados	Métodos avaliativos do zumbido	Resultados e conclusões: relação hormônio zumbido
Al Mana et al. ¹	Femininos de forma geral.	Sem dosagem hormonal	-Pré-menstrual -Gravidez - Pós-parto	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • Há influencia dos hormônios estradiol e progesterona no zumbido. • Aumento do zumbido nos períodos pré-menstrual e no inicio da menstruação. • A prevalência de zumbido em grávidas (25%) foi significativamente mais elevada do que em não grávidas (11%). • Resolução do zumbido após o parto.
Ishii et al. ²⁷	Femininos de forma geral no ciclo menstrual.	-Sem dosagem hormonal. -Regularidade do ciclo por questionário.	-Pré menstrual -Pós-menstrual	Questionario para TPM.	<ul style="list-style-type: none"> • Sintoma presente na fase pré menstrual com frequência menor que 5%.
Morse e House ²⁸	Femininos de forma geral no ciclo menstrual.	-Dosagem de LH na urina para confirmação da ovulação. -Acompanhamento das mulheres por 4 meses. -Determinação das fases por contagem regressiva a partir da menstruação.	-Pré menstrual -Pós-menstrual	-Subjective Tinnitus Severity Scale (STSS). -Tinnitus Grading System (TGS).	<ul style="list-style-type: none"> • A percepção da gravidade do zumbido foi semelhante para homens e mulheres na etapa de recrutamento. • Em ambos os grupos de mulheres o zumbido não teve mudança significativa entre as fases pré e pós-menstrual.
Andrews e Horunbia ²⁶	Femininos de forma geral no ciclo menstrual.	-Sem dosagem hormonal. -Anotações diárias sobre a menstruação.	-Pré-menstrual (fase lútea tardia)	Anotações diárias sobre presença e intensidade.	<ul style="list-style-type: none"> • O período pré-menstrual como um fator exacerbante do zumbido em mulheres com DM devido a ação do estrogênio e da progesterona. • Exacerbação do zumbido durante o período pré-menstrual no caso relatado.

Kenny et al. ⁴³	Femininos de forma geral na gravidez.	Sem dosagem hormonal	-Gravidez -Pós-parto.	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidez pode levar a perda auditiva acompanhada de zumbido. • A perda auditiva e o zumbido associados a gravidez podem espontaneamente recuperar-se. • Surgimento de perda auditiva súbita e zumbido durante duas gestações consecutivas durante o terceiro trimestre e pós parto imediato com recuperação espontânea.
Kumar et al. ⁴¹ .	Femininos de forma geral na gravidez.	Sem dosagem hormonal	Gravidez	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • Zumbido queixa auditiva mais comum na gravidez com as possíveis causas: mudanças hormonais, circulação hiperdinâmica e aumento da pressão do fluido perilinfático.
Schmidt et al. ¹²	Femininos de forma geral na gravidez.	Sem dosagem hormonal	Trimestres gestacionais	Protocolo de Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • O zumbido foi a queixa auditiva mais citada (33%). • O zumbido esteve presente com uma frequência semelhante nos 3 trimestres: 1º(32%), 2º(36%) e 3º(30%).
Mukhopadhyay ⁴²	Femininos de forma geral na gravidez.	Sem dosagem hormonal	Gravidez Pós-parto	Não informa	<ul style="list-style-type: none"> • Zumbido grave levou a uma cesariana de emergência às 34 semanas de gestação, com resolução total no pós-operatório.
Qian et al. ⁴⁸	Estradiol progesterona Fitoterápicos: <i>Kunbao Pill</i> e <i>Xiaoyao Pill</i>	-Dosagem de estradiol e progesterona sanguíneo para comparar os efeitos do tratamento e para confirmar a condição clínica da menopausa.	Pré e pós-tratamento	Escala de autoavaliação de sintomas físicos e mentais.	<ul style="list-style-type: none"> • Zumbido como um dos sintomas da menopausa. • Melhora significativa do zumbido apenas no grupo que apresentou maior aumento dos níveis de estradiol.

Jia et al. ⁴⁹	Estradiol, estrogênio sintético: tibolona e fitoterápicos: <i>Tiao Geng Tang –TGT</i>	Dosagem de estradiol sanguíneo	Pré e pós tratamento	Escala de sintomas da medicina chinesa e qualidade de vida.	<ul style="list-style-type: none"> • Zumbido como um dos sintomas da menopausa. • Ambos os grupos aumentaram os níveis de estradiol, porém o zumbido só teve melhora significativa no grupo que usou a fitoterapia chinesa.
Strachan ⁷	Estrogênio sintético: <i>climavan</i> e <i>premarin</i>	Sem dosagem hormonal	Pré e pós tratamento	Não informa	<ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento de zumbido e perda auditiva súbita após dois dias de uso de terapia de reposição hormonal.
Hanna ⁶⁶	Estrogênios e progestagênios sintéticos: etinilestradiol, noretisterona, desogestrel	Sem dosagem hormonal	Pré e pós tratamento	Não informa	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de zumbido que precedeu perda auditiva após troca de anticoncepcional.
Mitre et al. ⁶⁷	Estrogênios e progestagênios sintéticos: contraceptivos conjugados	Sem dosagem hormonal	Ausente	Não informa	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de contraceptivos orais podem provocar alteração funcional na orelha interna, principalmente zumbido e Síndrome Vestibular Periférica Irritativa. • Prevalência significativa de zumbido no grupo que fazia uso dos anticoncepcionais (33%) e ausência alterações audiométricas nos limiares auditivos. • Participantes do grupo controle não apresentaram queixa de zumbido.

DM, doença de Ménière.

CAPÍTULO III: ARTIGO 2 –

PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO DURANTE O CICLO MENSTRUAL: UMA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE ESTRADIOL E O ZUMBIDO

PERCEPTION OF TINNITUS DURING THE MENSTRUAL CYCLE: A RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF ESTRADIOL AND TINNITUS

Lays Fernandes de Caldas Silva¹

Marine Raquel Diniz da Rosa²

1 Mestranda em Neurociências Cognitiva e Comportamento pela Universidade Federal da Paraíba, Enfermeira Especialista em Enfermagem do Trabalho.

2 Doutora doutorado em Farmacologia pela UFPB, Professora Adjunto II do curso de Fonoaudiologia da UFPB.

Endereço para correspondência:

Nome: Marine Raquel Diniz da Rosa

Endereço: Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde Departamento de Fonoaudiologia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: mrdrosa@yahoo.com.br

Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização para sua reprodução.

Este estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

Introdução: O zumbido, também denominado acúfeno ou tinnitus, caracteriza-se pela presença de sons nas orelhas ou na cabeça, na ausência de estímulo sonoro externo correspondente. É um sintoma multicausal que produz extremo desconforto, de difícil caracterização e tratamento. Apesar de não possuir sua fisiopatologia bem esclarecida, acredita-se que pode estar relacionado a alterações tanto do sistema nervoso auditivo como de sistemas não auditivos, podendo também estar relacionado a questões endócrinas. **Objetivo:** investigar a percepção do zumbido durante o ciclo menstrual. **Métodos:** tratou-se de um estudo descritivo observacional, cego e controlado. Participaram do estudo 26 indivíduos, sendo 15 do sexo feminino e 11 do sexo masculino (grupo controle). Os voluntários selecionados foram avaliados em duas sessões, nas quais foram realizados os testes de avaliação do zumbido (acufenometria, Tinnitus Handcap Inventory e Escala Visual Analógica). A dosagem do estradiol sanguíneo foi feita apenas para as mulheres. Para os homens o critério para a divisão das sessões foi apenas temporal. **Resultados:** o zumbido ocorreu de forma mais constante nos homens e apresentou variação de intensidade apenas no grupo das mulheres sendo intensificado na fase do ciclo menstrual com níveis de estradiol menores. **Conclusão:** o zumbido apresenta variações de sua intensidade durante o ciclo menstrual que podem estar relacionadas à flutuação cíclica dos hormônios sexuais femininos e ao papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo.

Palavras-chave: Zumbido; ciclo menstrual; estradiol; hormônios.

ABSTRACT

Introduction: Tinnitus, also called tinnitis or tinnitus, is characterized by the presence of sounds in the ears or head, in the absence of corresponding external sound stimuli. It is a multicausal symptom that produces extreme discomfort, difficult to characterize and treat. Although it does not have its pathophysiology well understood, it is believed that it may be related to alterations of both the auditory nervous system and non-auditory systems, and may also be related to endocrine issues. **Objective:** To investigate the perception of tinnitus during the menstrual cycle. **Methods:** This was a descriptive, observational, blind and controlled study. Twenty-six subjects participated, of which 15 were female and 11 were male (control group). The selected volunteers were evaluated in two sessions, in which the tinnitus evaluation tests (acuphenometry, Tinnitus Handcap Inventory and Visual Analog Scale) were performed. The dosage of blood estradiol was made only for women. For men the criterion for dividing the sessions was only temporary. **Results:** tinnitus occurred more consistently in men and presented intensity variation only in the group of women being intensified in the menstrual cycle phase with lower levels of estradiol. **Conclusion:** Tinnitus shows variations of its intensity during the menstrual cycle that may be related to the cyclical fluctuation of female sex hormones and the neuroprotective role of estradiol on the auditory system.

Keywords: Tinnitus; menstrual cycle; estradiol; hormones.

INTRODUÇÃO

O zumbido, som percebido na ausência de som externo, é um sintoma multicausal que pode estar relacionado com a disfunção e/ou hiperatividade do sistema nervoso auditivo. Entretanto, também sofre influência de sistemas não-auditivos como, por exemplo, o sistema

límbico e pode estar relacionado com questões endócrinas. Dentre os hormônios que podem influenciar o sistema auditivo estão os hormônios sexuais femininos¹.

Estes hormônios que flutuam durante ciclos rítmicos mensais são importantes componentes do sistema reprodutor feminino. As mulheres passam por ciclos reprodutivos mensais que as preparam para a gravidez. Com início na menarca durante a puberdade, os ciclos se estendem normalmente por toda a vida reprodutiva e finalizam na menopausa².

O ciclo menstrual tem duração em média de 28 dias e pode ser descrito pelas mudanças que ocorrem nos folículos do ovário, o ciclo ovariano, e pelas mudanças no revestimento endometrial do útero, ciclo uterino³.

Apresenta três fases distintas: folicular, ovulatória e lútea. As fases folicular e lútea ainda podem ser subdivididas em inicial e tardia. Cada fase é caracterizada por secreções dos hormônios hipofisários e ovarianos que são controlados pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário. O hormônio liberador de gonadotropina, sintetizado pelo hipotálamo, estimula a hipófise anterior a secretar dois hormônios gonadotrópicos: o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) que irão atuar nos ovários para liberação do estrogênio e da progesterona^{2,4,5}.

Durante o ciclo menstrual, o estrogênio apresenta-se mais elevado na fase folicular, enquanto a progesterona na fase lútea. A fase folicular é a primeira parte do ciclo na qual há o crescimento dos folículos ovarianos que irão liberar estrogênio. Este atingirá seu nível máximo próximo à ovulação durante a fase folicular tardia ou pré ovulatória. A fase ovulatória acontece por volta do 14º dia. A fase pós-ovulatória, também chamada de fase lútea, dura cerca de 14 dias, nela o folículo rompido se transforma em um corpo lúteo produtor de progesterona e estrogênio. No final desta fase, chamada de lútea tardia ou pré-menstrual, há uma queda dos níveis desses hormônios que resultará na menstruação e reinício do ciclo^{4,6,7}.

A ocorrência dessa flutuação hormonal durante o ciclo menstrual, pode causar mudança de humor e comportamento, ansiedade, alteração na cognição e no bem estar e alterações da função auditiva^{8,9}. Os sintomas auditivos presentes durante ciclo menstrual são redução da acuidade auditiva, hiperacusia, zumbido, tonturas e plenitude auricular^{10,11,12}.

Até o momento, sabe-se que, o estrogênio e a progesterona podem influenciar o sistema auditivo por sua interação com neurotransmissores e com receptores específicos presentes no próprio sistema auditivo e em estruturas extra-auditivo conectadas, como o sistema límbico. Além disso, podem modular o fornecimento de sangue para o sistema auditivo e regular o equilíbrio de eletrólitos dos fluidos cocleares¹³. Receptores específicos no sistema auditivo só foram encontrados para o estrogênio a nível coclear, porém a progesterona pode reagir de forma cruzada com outros receptores de esteróides^{14,15}. Portanto, modificações nos níveis hormonais podem repercutir na homeostase da orelha interna e provocar problemas auditivos como o zumbido^{11,12,16,17}.

A relação entre flutuação hormonal e problemas auditivos vem sendo estudada, entretanto ainda não foi bem esclarecida^{18,19}. A perda auditiva ocorre mais tardiamente em mulheres do que em homens. É no período da menopausa, no qual há a redução dos níveis de estrogênio, que a perda auditiva geralmente se estabelece^{16,20,21,22}. Após terapia de reposição hormonal estrogênica, mulheres na menopausa têm referido melhora na sensibilidade auditiva^{18,23,24,25}. Esse fato é atribuído ao papel excitatório e neuroprotetor que o estrogênio exerce sobre o sistema auditivo^{16,26,27,28}.

Os diferentes níveis de estrogênio, de acordo com a fase do ciclo menstrual, podem interferir na capacidade auditiva e em seus distúrbios. Níveis baixos de estradiol são relacionados a uma piora na audição e a exacerbação de seus sintomas patológicos^{18,25,29,30,31}. Enquanto que outras não encontraram diferenças na função auditiva entre as fases do ciclo menstrual^{17,32}.

Com relação ao zumbido, pesquisas têm demonstrado a relação entre zumbido e hormônios. O zumbido tem sido descrito como um dos sintomas auditivos presentes na menopausa^{33,34,35} e na gravidez^{11,36}. A terapia de reposição hormonal obteve resultados positivos sobre o zumbido^{33,35,37}. Mitre e colaboradores⁷ referiram que o uso de contraceptivos orais pode provocar alteração funcional da orelha interna e inclusive provocar o zumbido. Estudos sobre o ciclo menstrual apontam para uma intensificação do zumbido durante as fases do ciclo que apresentaram queda dos níveis hormonais^{10,12,16,38}. Morse e House²⁹ não confirmaram essa variação cíclica do zumbido.

Diante disto, é imprescindível o investimento em estudos nessa área, visto que existe uma carência de pesquisas acerca desta temática e a necessidade de se confirmar esses dados através de estudos que utilizem métodos mais rigorosos para analisar e esclarecer melhor a influência dos hormônios gonadais sobre o zumbido durante o ciclo menstrual.

Visto que há diferentes níveis dos hormônios sexuais durante o ciclo menstrual, pode ser possível inferir os efeitos destes sobre a percepção do zumbido. Pretende-se então, com este estudo, investigar a percepção do zumbido durante o ciclo menstrual através da mensuração de sua intensidade, frequência, gravidade e incômodo; investigar os níveis de estradiol durante o ciclo menstrual e comparar os resultados encontrados inter e entre grupos de mulheres e homens.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de um estudo descritivo, observacional, longitudinal e controlado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde de uma instituição de ensino superior, sob o parecer nº 0657/13. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido elaborado de acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

População do estudo

Participaram do estudo 26 indivíduos, com idade entre 20 e 49 anos (período reprodutor feminino), que apresentaram queixa de zumbido. Eles foram alocados em dois grupos: Grupo Teste (GT), composto por 15 (57,7%) mulheres, e Grupo Controle (GC), formado por 11 (42,3%) homens.

A escolha dos participantes se deu por conveniência a partir dos pacientes em atendimento em uma clínica escola de audiologia. Dos 176 pacientes com zumbido atendidos pela clínica, apenas 77 (21 homens e 56 mulheres) atenderam ao critério da idade. Todos foram convidados para participar da pesquisa. Dos 21 homens, 7 não aceitaram, 3 faltaram a segunda sessão, restando então 11 homens. Das 56 mulheres, 17 não aceitaram, 20 não se encaixaram nos critérios de elegibilidade, 4 faltaram a segunda sessão, ficando então 15 mulheres.

Os critérios de elegibilidade utilizados para compor ambos os grupos de estudo foram: a) Indivíduos entre 20 e 49 anos; b) Queixa de zumbido atual com duração de mais de 5 minutos e frequência não inferior a semanal; c) Ausência de diagnóstico de disfunções hormonais.

Os critérios de elegibilidade para o grupo das mulheres foram: a) Ciclo menstrual regular com variação de 24 a 35 dias, menstruação com fluxo e dias de duração semelhantes entre os ciclos; b) Não fazerem uso de medicamentos a base de hormônios a pelo menos 6 meses, inclusive contraceptivos; c) Não estarem grávidas nem amamentando a pelo menos 6 meses.

Mensurações hormonais

A dosagem dos níveis séricos do estradiol (principal hormônio estrogênico) foi realizada nas mulheres. Esta mensuração auxilia na confirmação das fases do ciclo menstrual e de sua regularidade. Utilizou-se a técnica de imunoensaio de micropartículas por quimiluminescência realizada pelo aparelho Architect I 2000 da Abbot. Os parâmetros de normalidade utilizados foram os do laboratório: fase folicular tardia ou fase pré-ovulatória (38–649 pg/ml) e lútea tardia ou pré-menstrual (21–312 pg/ml)³⁹.

As coletas foram realizadas sempre no mesmo horário no período entre 7:00 e 9:00 horas da manhã, em jejum de no mínimo 4 horas, para minimizar os efeitos da variação hormonal durante o decorrer do dia, sua flutuação circadiana⁴⁰.

Mensurações audiológicas básicas

A avaliação audiológica de rotina busca garantir a integridade do sistema auditivo periférico. Esta foi composta por meatoscopia, audiometria e imitanciometria. A meatoscopia consiste na inspeção visual do meato acústico interno, para identificação ou não de algum impedimento para realização dos exames auditivos⁴¹.

Foi realizada audiometria tonal limiar por via aérea nas frequências de 250 a 8000 Hz através de um audiômetro de 1 canal de marca Vibrason e modelo AVS 500 em cabine acústica. A audiometria permite identificar o limiar de audibilidade, ou seja, o estabelecimento do mínimo de intensidade sonora necessária para provocar a sensação auditiva e comparação deste com o padrão de normalidade (0–25db)⁴². O conhecimento dos limiares auditivos serviu de base para a realização da acufenometria.

Para realização das medidas de imitância acústica foi utilizado um analisador de orelha média de marca Interacoustics® e modelo AT 235, a fim de avaliar a complacência da orelha média, ou seja, a condutância sonora das estruturas das orelhas externas e média, e o reflexo estapédico, responsável por avaliar a integridade do arco reflexo estapediano. Foi realizada timpanometria (curva timpânica) e reflexos acústicos (ipsi e contralateral)⁴¹.

Mensuração da percepção do zumbido

A percepção do zumbido foi avaliada através do questionário *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), da escala visual analógica (EVA) e da acufenometria, que mensuraram respectivamente sua gravidade, nível de incômodo e frequência(*loudness*)/intensidade(*pitch*).

O THI é um questionário composto por 25 questões que avalia a gravidade do zumbido, suas conseqüências na qualidade de vida, quantificando os déficits psicoemocionais e funcionais provocados, agrupados em três escalas: funcional, emocional e catastrófica. A funcional mede o incômodo provocado pelo zumbido em funções mentais, sociais, ocupacionais e físicas. A escala emocional mede as respostas afetivas como ansiedade, raiva e depressão. A catastrófica quantifica o desespero e a incapacidade referida pelo acometido para conviver ou livrar-se do sintoma⁴³.

São três as opções de resposta para cada uma das questões, pontuadas da seguinte maneira: para as respostas sim (4 pontos), às vezes (2 pontos) e não (nenhum ponto). As respostas são pontuadas de zero, quando o zumbido não interfere na vida do paciente, até 100 (pontos ou %), quando o grau de incômodo é grave. A somatória dos pontos resultantes das questões é categorizada em cinco grupos ou graus de gravidade⁴⁴. O zumbido pode ser: suave (0-16%), leve (18-36%), moderado (38-56%), severo (58-76%) ou catastrófico (78-100%). É uma medida rápida, de fácil aplicação e interpretação⁴⁵.

A EVA é uma escala que foi utilizada nesta pesquisa para mensurar o nível de incômodo do zumbido. Muito utilizada para avaliar dor, é um método simples e rápido no qual o paciente avalia em uma escala de 0 a 10, em que intensidade está o incômodo pesquisado⁴⁶.

A acufenometria mensura a sensação de frequência (*loudness*) e a sensação de intensidade (*pitch*) do zumbido. Pode ser realizada a partir de um audiômetro comum, comparando o zumbido com sons conhecidos na orelha homolateral ou contralateral⁴⁷.

Procedimentos

A pesquisa foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, após consentimento em participar da pesquisa, os voluntários foram submetidos a uma anamnese na qual foram coletadas informações sobre o ciclo menstrual, queixas auditivas, histórico medicamentoso e aspectos relacionados à saúde em geral e ao zumbido. Posteriormente foi realizada uma avaliação audiológica básica (meatoscopia, imitanciometria e audiometria). Nesta etapa foram selecionados os voluntários que se encaixaram nos critérios de elegibilidade para participar da segunda etapa composta por duas sessões.

Durante a segunda etapa foi realizado a avaliação da percepção do zumbido pelo THI, EVA e acufenometria. A dosagem do estradiol sanguíneo foi feita apenas no grupo de mulheres (GT). A primeira sessão deste grupo ocorreu na fase folicular tardia ou pré-ovulatória, entre os 4 dias antes da ovulação. A segunda foi feita na fase lútea tardia ou pré-menstrual, entre os 4 dias antes da menstruação. Para a análise estatística foram considerados os níveis hormonais, a fase com níveis mais elevados de estradiol foi designada fase 1 e a com níveis mais baixos de fase 2. Os voluntários do sexo masculino (GC) tiveram da primeira para a segunda sessão um intervalo de tempo equivalente ao do grupo teste, de 10 a 15 dias.

Análise dos Dados

Os dados foram categorizados e alocados em planilha digital. Posteriormente, as variáveis foram analisadas de forma descritiva, através da média, desvio padrão e frequência, e de forma inferencial, através dos testes t-Student para amostras pareadas e independentes, *Mann Whitney* e Qui-quadrado. Foi realizado o teste de normalidade Kolmogorov Smirnov. Utilizou-se o *software* estatístico R, versão 2.11.0. com nível de significância igual a 5%.

RESULTADOS

A idade média dos participantes do GT (mulheres) foi de 35,20 ($\pm 9,79$) anos e a do GC (homens) de 36,36 ($\pm 7,59$).

As mulheres apresentaram ciclo menstrual com 30 ($\pm 3,32$) dias em média, e nível de estradiol de 183,33 ($\pm 104,32$) na fase 1 e 78,73 ($\pm 51,05$) na fase 2.

A tabela 1 caracteriza os grupos teste (mulheres) e controle (homens) em relação ao sintoma zumbido. Observou-se que, na maioria das vezes, o zumbido surgiu a menos de 5 anos no grupo de mulheres (n=10; 66,6%) e também no de homens (n=7; 63,6%).

Tabela 1. Caracterização do zumbido em grupos de voluntários teste e controle

Variável	Grupo Teste (Mulheres)		Grupo Controle (Homens)		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Tempo de Duração							
Menos de 5 anos	10	66,6	7	63,6	15	65,4	0,261
6 a 10 anos	3	20,0	3	27,3	6	23,1	
11 a 15 anos	2	13,3	0	0,0	2	7,7	
16 a 20 anos	0	0,0	1	9,1	1	3,8	
Localização							
Unilateral	13	86,7	8	72,7	21	80,8	0,620
Bilateral	2	13,3	3	27,3	5	19,2	

Período de ocorrência							
Manhã	1	6,7	0	0,0	1	3,8	
Tarde	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Noite	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,005*
Todo o tempo	4	26,7	10	90,9	14	53,8	
Varia	10	66,7	1	9,1	11	42,3	
Gravidade do Zumbido (THI)							
Suave	4	26,7	2	18,2	6	23,4	
Leve	7	46,7	3	27,3	10	38,5	
Moderado	1	6,7	1	9,1	2	7,7	0,667
Severo	2	13,3	4	36,4	6	23,1	
Catastrófico	1	6,7	1	9,1	2	7,7	

THI, *Tinnitus Handicap Inventory*; Teste Qui-Quadrado; * $p < 0,05$ Fonte: João Pessoa, 2017

Em relação ao período do dia em que o zumbido aparece, a maioria das mulheres afirmaram que o sintoma varia de horário para aparecer ($n=10$; 66,7%), enquanto que os homens afirmaram que o sintoma é constante, ou seja, está presente o tempo todo ($n=10$; 90,9%). Quanto à localização, a maioria apresentou zumbido unilateral, mulheres ($n=13$; 86,7%) e homens ($n=8$, 72,7%) (Tabela 1).

A associação entre os grupos de mulheres e de homens ao período de ocorrência do zumbido foi significativa ($p=0,005$), revelando que o sexo dos participantes se associa ao fato de o sintoma ser constante, como demonstrado na análise descritiva (Tabela 1).

Observou-se ainda, quando investigada a gravidade do zumbido durante a anamnese, a maioria dos sujeitos do GT classificaram o sintoma como leve ($n=7$; 46,7%) e do GC como severo ($n=4$; 36,4%). Porém não foi encontrada uma associação significativa entre sexo e gravidade do zumbido (tabela 1).

Em relação à intensidade do incômodo do zumbido durante as duas fases, observou-se que as mulheres indicaram o valor 5 (0-10) na Escala Visual Analógica (EVA) para as duas fases pesquisadas. Os homens indicaram o valor 6 (3-9) para ambas as fases (Tabela 2). Quando comparados esses valores entre os grupos, observou-se que o zumbido tem intensidade de incômodo semelhante para os grupos teste e controle, visto que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na fase 1 ($p=0,271$) e nem na fase 2 ($p=0,384$).

Tabela 2. Incômodo do zumbido em grupos de voluntários teste e controle

Variáveis	Grupo Teste			Grupo Controle			p-valor
	(Mulheres)			(Homens)			
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
EVA – Fase1	5	0	10	6	3	8	0,271
EVA – Fase2	5	2	9	6	3	9	0,384

EVA, Escala Visual Analógica; Teste Mann Whitney; * $p < 0,05$ Fonte: João Pessoa, 2017

A tabela 3 expõe dados da comparação da percepção do zumbido avaliado pelo THI e pela acufenometria nos grupos teste e controle em cada fase. Observou-se que não houve diferenças estatísticas significantes, de modo que os grupos se comportaram de forma semelhante para as variáveis testadas.

Tabela 3: Comparação da intensidade e da gravidade do zumbido entre os grupos teste e controle

Variável	Grupo Teste		Grupo Controle		p-valor
	(Mulheres)		(Homens)		
	Média	DP	Média	DP	
FASE 1					
Acufenometria	17,28	12,27	20,00	12,71	0,586
THI	29,86	27,25	43,27	23,27	0,201
FASE 2					
Acufenometria	20,67	12,13	19,55	10,82	0,810
THI	29,87	22,57	37,45	23,03	0,409

DP, Desvio Padrão; THI, *Tinnitus Handcap Inventory*; Teste t-Student - amostras independentes; *p<0,05 Fonte: João Pessoa, 2017

Quando comparadas as fases 1 e 2 intra-grupos, percebeu-se que no grupo dos homens não houve diferença significativa dos valores da acufenometria e THI, demonstrando que eles não mudaram independente da fase (Tabela 4).

Já o grupo das mulheres apresentou diferença significativa nos níveis de estradiol (p=0,002), em que na fase 1 (183,33 ±104,32) os níveis eram mais elevados que na 2 (78,73 ±51,05), e entre as médias da acufenometria (p=0,046), em que os valores da fase 1 (17,27 ±12,28) são menores que os da fase 2 (20,67 ±12,13) (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação dos níveis de estradiol e intensidade do zumbido intragrupos teste e controle nas fases 1 e 2.

Variável	FASE 1		FASE 2		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
Grupo Teste (mulheres)					
Estradiol	183,33	104,32	78,73	51,05	0,002*
THI	29,87	27,25	29,87	22,57	1,000
Acufenometria	17,27	12,28	20,67	12,13	0,046*
Grupo controle (homens)					
THI	43,27	23,27	37,45	23,03	0,069
Acufenometria	19,55	10,82	19,55	10,82	0,759

DP, Desvio Padrão; THI, *Tinnitus Handcap Inventory*; Teste t-Student-amostras relacionadas; *p<0,05 Fonte: João Pessoa, 2017

DISCUSSÃO

A exposição a hormônios reprodutivos durante o desenvolvimento leva ao dimorfismo sexual em estruturas do sistema nervoso central (SNC)⁴⁸. Isso pode ser a causa subjacente para as diferenças de gênero e pode também afetar o sistema auditivo. Acredita-se que as mulheres apresentam uma função auditiva melhor, especialmente nas altas frequências^{16,22}.

O presente estudo encontrou uma associação entre sexo e o tempo de ocorrência do zumbido, se é ou não algo constante. O zumbido foi descrito como constante, ou seja, estava presente durante todo o tempo na grande maioria dos homens estudados. Outro estudo

também encontrou maior prevalência do zumbido constante entre os homens (38%), do que entre as mulheres (28%)⁴⁹. Isto pode ser explicado pelas diferenças hormonais, pois os homens não apresentam flutuação dos hormônios sexuais como as mulheres e estes se apresentam em níveis bem diferentes de acordo com o sexo³.

Outra diferença foi encontrada pela análise descritiva do THI durante a anamnese. Percebeu-se que os homens referiram um zumbido mais grave do que as mulheres, o que poderia estar relacionado ao fato dos homens estudados apresentarem um zumbido mais constante.

A gravidade dos zumbidos não é atribuída unicamente pela percepção da intensidade. Mais de 80% dos queixosos o percebem em intensidades menores que 20 dB (nível de um sussurro) e apenas 5% o referem em intensidades maiores que 40 dB. Outros fatores podem ser agravantes do quadro: as sensações referentes ao tipo de som, à constância e à localização do zumbido⁴⁴.

Nenhuma associação significativa entre gravidade do zumbido e sexo foi encontrada. Tais achados corroboram com a afirmação de vários autores que avaliaram a gravidade do zumbido pelo THI^{50,51} ou por outros tipos de questionários e escalas como o *Tinnitus Severity Questionnaire*⁵², o *Subjective Tinnitus Severity Scale*²⁹ e o *Tinnitus Questionnaire*⁵³ que também abrangeram a interferência do zumbido na qualidade de vida. Ao comparar o zumbido entre os grupos durante cada fase, resultados semelhantes foram encontrados. Os grupos não apresentaram diferença significativa do zumbido quanto à gravidade, o grau de incômodo e intensidade, verificados pela THI, EVA e acufenometria, respectivamente.

Ao investigar se o zumbido variou de uma fase para a outra, apenas no grupo de mulheres foi encontrada uma mudança significativa na intensidade do zumbido avaliada pela acufenometria. O que pode ser explicado pela presença da flutuação hormonal cíclica que ocorre nas mulheres e não nos homens³. Este resultado já era esperado pelos pesquisadores, pois vem a reafirmar a influência dos hormônios sexuais femininos sobre o zumbido descrita na literatura^{11,12,16}.

O zumbido no sexo masculino pode estar relacionado a inúmeros outros fatores que não seja a flutuação cíclica dos hormônios femininos. Pois o zumbido pode estar relacionado a problemas no sistema auditivo, mas também a alterações metabólicas, cardiovasculares, neurológicas, farmacológicas, odontológicas e psiquiátricas^{54,55}.

Durante o ciclo menstrual, o zumbido foi percebido de forma mais intensa durante a fase que apresentou níveis de estradiol mais baixos. Esse fato evidencia o papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo descrito por vários outros autores^{26,28,31,56}. Outras pesquisas também encontraram a piora do zumbido quando o estradiol se apresentou em níveis baixos, seja no ciclo menstrual^{10,12,16,25,38} ou em outras situações como na menopausa^{33,34,35}.

A presença das flutuações fisiológicas do estrogênio e da progesterona nas mulheres, seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, podem exercer uma interferência sobre o zumbido que ainda precisa ser melhor esclarecida¹⁶.

Alterações na homeostase da orelha interna é o mecanismo subjacente apontado para a exacerbação do zumbido durante essas flutuações hormonais. A alteração do equilíbrio eletrolítico na orelha interna é referido na literatura como um efeito do desequilíbrio corporal causado pela ação a nível renal dos hormônios femininos, principalmente da progesterona, levando ao aumento de reabsorção renal. Esta ação é característica da fase lútea, na qual os níveis de estradiol e principalmente de progesterona estão elevados, e não da fase folicular, que apresenta níveis baixos de progesterona. O que reforça uma possível ação negativa da progesterona sobre o sistema auditivo e sobre o zumbido^{12,16,29}. Pouco se sabe sobre a ação direta da progesterona no sistema auditivo e seu impacto sobre o zumbido⁵⁷.

A queda dos níveis hormonais coincide com o aparecimento das alterações auditivas resultantes do desequilíbrio eletrolítico, o que demonstra o papel neuroprotetor do estradiol sobre a orelha interna. Acredita-se que a ação direta do estrogênio sobre os receptores da

estria vascular ajude na manutenção do equilíbrio eletrolítico coclear. Assim, a queda dos níveis hormonais também levaria a alterações na homeostase na orelha interna via ação hormonal direta^{17,25,58}.

Esse papel benéfico do estradiol também foi encontrado em pesquisas que estudaram sua influência sobre a função auditiva. É no período da menopausa, no qual há a redução dos níveis de estrogênio, que a perda auditiva geralmente aparece^{16,20,21,22}. Mulheres com síndrome de Turner que têm deficiência de produção de estrogênio, apresentam pior sensibilidade auditiva do que os indivíduos normais, apresentando característica perda auditiva neurossensorial precoce^{59,60}. Níveis baixos de estradiol são então relacionados a uma piora na audição e a exacerbação de seus sintomas patológicos^{18,25,29,30,31}.

Níveis mais elevados de estradiol dentro dos padrões fisiológicos do ciclo menstrual apresentaram uma ação positiva no presente estudo, sendo relacionados a uma melhora do zumbido. Resultados semelhantes sobre a função auditiva foi encontrada em outras pesquisas^{13,17,31}.

Níveis de estradiol e progesterona acima do habitual são encontrados durante a gravidez que também resultam em uma maior reabsorção de líquidos e desequilíbrio eletrolítico. Na qual a progesterona tem uma maior contribuição como dita anteriormente^{3,16}. Já os níveis muito elevados do estradiol são relacionados a um efeito negativo sobre o zumbido^{11,16,36,61}.

Pode-se concluir então que a diminuição do estradiol que ocorre dentro dos parâmetros normais da menopausa e do ciclo menstrual ocasiona prejuízos ao zumbido e audição. Isto reflete seu papel protetor. Níveis elevados durante ciclo menstrual estão relacionados à melhora da função auditiva e zumbido. Já os níveis acima do que ocorre habitualmente no ciclo parecem ser prejudiciais. Diante disso, pode-se supor que o papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo pode estar relacionado a determinados níveis hormonais fisiológicos que precisam ser melhor identificados.

Devido ao seu papel neuroprotetor e antioxidante, o estradiol pode se tornar um importante agente terapêutico para manter as funções neurais durante o envelhecimento e em determinadas doenças neurais como o Alzheimer^{58,62}. A manipulação dos hormônios sexuais como um tratamento potencial para o zumbido também foi apontada na literatura⁶³.

Apesar dos resultados positivos sobre a audição durante a terapia de reposição hormonal convencional^{18,23,24} seus muitos efeitos adversos impedem seu uso para outras situações que não sejam para elevar níveis de estradiol em mulheres na menopausa²². Pesquisas que estudem seu impacto sobre o zumbido são escassas e apresentaram resultados ora nulos ora positivos^{35,37}. Os fitoterápicos utilizados na medicina chinesa para mulheres na menopausa apresentam um efeito positivo sobre o zumbido com efeitos adversos menores, porém precisam ser mais investigados com novas pesquisas^{33,35}.

Já os contraceptivos são referidos como prejudiciais ao zumbido e a função auditiva devido a sua ação ototóxica. Esses medicamentos alteram a flutuação cíclica hormonal, mantendo os hormônios em níveis constantes para evitar que a ovulação ocorra^{7,64}.

É preciso então pesquisas que busquem estudar a manipulação dos hormônios sexuais, buscando o desenvolvimento de fármacos com menos efeitos colaterais e que mantenha os níveis de estradiol dentro de um limiar benéfico.

Apesar das evidências da variação do zumbido durante o ciclo menstrual encontradas presente estudo e também em outras pesquisas^{10,12,16,25,38}, resultados contraditórios também foram encontrados. Morse e House²⁹ não encontraram alterações significantes no zumbido ao compará-lo nos períodos pré-menstrual e pós-menstrual. Essa discordância nos resultados das pesquisas pode ter ocorrido em consequência do reduzido número de participantes, irregularidade do ciclo menstrual, assim como as diferentes formas de verificar suas fases.

No presente estudo procurou-se minimizar ao máximo os vieses presentes na maioria dos estudos sobre a influência dos hormônios sexuais no zumbido durante o ciclo menstrual. Buscou-se assim fazer uso de rígidos critérios de elegibilidade e de metodologias mais

seguras para confirmar a regularidade do ciclo menstrual, determinação de suas fases e níveis hormonais, como a dosagem sanguínea hormonal, o acompanhamento de mais de um ciclo, a contagem regressiva a partir da menstruação.

Diante disto, é imprescindível o investimento em estudos nessa área, visto que existe uma carência de pesquisas acerca desta temática e uma necessidade de se confirmar os resultados aqui encontrados com pesquisas com amostras maiores e técnicas apropriadas para o estudo do zumbido e do ciclo menstrual.

CONCLUSÃO

A análise dos resultados demonstrou que o zumbido ocorreu de forma mais constante nos homens e apresentou variação de intensidade apenas no grupo das mulheres sendo intensificado na fase do ciclo menstrual com níveis de estradiol menores. Diante destes resultados, pode-se inferir que zumbido apresenta variações de sua intensidade durante o ciclo menstrual que podem estar relacionadas à flutuação cíclica dos hormônios sexuais femininos e ao papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo.

REFERÊNCIAS

1. Santos Filha VAV, Matas CG. Potenciais evocados auditivos tardios em indivíduos com queixa de zumbido. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(2);263-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000200019>
2. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Reprodução humana. In: *Embriologia Clínica.* São Paulo, Brasil: Guanabara Koogan S.A; 2013:7-20.
3. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos. In: *Tratado de fisiologia Médica.* Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier; 2006:1011-26
4. Silverthorn DU. Reprodução e desenvolvimento. In: *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada.* Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2010:830-67.
5. Loureiro S, Dias I, Sales D, Alessi I, Simão R., Fermino RC. Efeito das Diferentes Fases do Ciclo Menstrual no Desempenho da Força Muscular em 10RM. *Rev Bras Med Esporte.* 2011; 17:22-5. doi: 10.1590/S1517-86922011000100004
6. Casper RF, Mitwally MF. Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;9(1):760-71. doi: 10.1210/jc.2005-1923#sthash.KqSrMqds.dpuf
7. Mitre EI, Figueira AS, Rocha AB, Alves SMC. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006; 72(3):350-4. doi: 10.1172/JCI32796
8. Walpurger V, Pietrowsky R., Kirschbaum C, Wolf OT. Effects of the menstrual cycle on auditory event-related potentials. *Horm Behav.* 2004;46:600-6. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.07.002
9. Nogueira CWM, Silva JLP. O Impacto do ciclo menstrual na biologia feminina. *Feminina.* 2006;34(11):743-7. Available from: http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Femina_2006-743.pdf
10. Ishii C, Nishino LK, Campos CAH. Caracterização vestibular no ciclo menstrual. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(3):375-80. doi:10.1590/S1808-86942009000300012
11. Schmidt PMS, Flores FT, Rossi AG, Silveira AF. Hearing and vestibular complaints during pregnancy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):29-33. doi:10.1590/S1808-86942010000100006
12. Andrews JC, Honrubia V. Premenstrual Exacerbation of Meniere's Disease Revisited. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010;43(5):1029-40. doi:10.1016/j.otc.2010.05.012
13. Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon LM. Alteration in auditory function during the ovarian cycle. *Hear Res.* 2010;268(1-2):114-22. doi: 10.1016/j.heares.2010.05.007.

14. Stenberg AE, Wang H, Fish J, Schrott-Fischer A, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hear Res.* 2001;157:87-92. doi:10.1016/S0378-5955(01)00280-5
15. Bonnard A, Sahlin L, Hultcrantz M, Simonoska R. No direct nuclear effect of progesterone in the inner ear: other possible pathways. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(12):1250-7. doi: 10.3109/00016489.2013.825377
16. Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon L. Hormones and the auditory system: a review of Physiology and pathophysiology. *Neuroscience.* 2008;153(4):881-900. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.02.077
17. Adriztina I, Adnan A, Adenin I, Haryuna SH, Sarumpaet S. Influence of Hormonal Changes on Audiologic Examination in Normal Ovarian Cycle Females: An Analytic Study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20(4):294–299. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1566305>
18. Caruso S, Maiolino L, Rugolo S, Intelisano G, Farina M, Cocuzza S. Auditory brainstem response in premenopausal women taking oral contraceptives. *Hum Reprod.* 2003;1(8):85–89. doi:10.1093/humrep/deg003
19. Canlon B, Frisina RD. Sex Hormones and Hearing: A Pioneering Area of Enquiry. *Hearing research.* 2009; 252(1-2):1-2. doi:10.1016/j.heares.2009.05.005
20. Guimaraes P, Zhu X, Cannon T, Kim S, Frisina RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res.* 2004;192(1–2):83–89. doi:10.1016/j.heares.2004.01.013
21. Hederstierna C, Hultcrantz M, Collins A, Rosenhall U. The menopause triggers hearing decline in healthy women. *Hear Res.* 2010;259(1-2):31-35. doi:10.1016/j.heares.2009.09.009.
22. Oliveira TSC. Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa [dissertação]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.
23. Kilicdag EB, Yavuz H, Bagis T, Tarim E, Erkan AN, Kazanci F. Effects of estrogen therapy on hearing in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):77–82. doi:10.1016/j.ajog.2003.06.001
24. Khaliq F, Tandon OP, Goel N. Differential effects of exogenous estrogen versus a estrogen-progesterone combination on auditory evoked potentials in menopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2005; 49(3):345–352.
25. Charitidi K, Meltser I, Tahera Y, Canlon B. Functional responses of estrogen receptors in the male and female auditory system. *Hear Res.* 2009; 252:71-8. doi: 10.1016/j.heares.2008.12.009
26. Simonoska R, Stenberg AE, Duan M, Yakimchuk K, Fridberger A, Sahlin L, et al. Inner ear pathology and loss of hearing in estrogen receptor-beta deficient mice. *J. Endocrinol.* 2009;201:397-406. doi: 10.1677/JOE-09-0060.
27. Nolan LS, Maier H, Hermans-Borgmeyer I, Girotto G, Ecob R, Pirastu, et al. Estrogen related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(8):2077.e1-2077.e9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.009.
28. Wang H, Wu W, Han H, Li B, Wang G, Yu M. Estrogen reduces caspase-3 expression in the inner ear of guinea pigs exposed to stimulated microgravity and inboard noises of spaceship. *Int Adv Otol.* 2014;10(10):25–29 doi:10.5152/iao.2014.005
29. Morse GG, House JW. Changes in Ménière's Disease Responses as a Function of the Menstrual Cycle. *Nurs Res.* 2001;50(5):286-92.
30. Stevens N, Hulla TE. Improvement in Sensorineural Hearing Loss During Pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014; 123(9):614–18. doi: 10.1177/0003489414525590.

31. Souza DS, DA Rosa, Marine RD. Variação do limiar auditivo em mulheres durante o ciclo menstrual (Trabalho de conclusão de curso). João Pessoa, Brasil: Universidade Federal da Paraíba, 2016.
32. Resende LA, Silva MD, Impemba F, Achoa NB, Schelp AO. Multimodal evoked potentials and the ovarian cycle in young ovulating women. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2B):418–423. doi: 10.1590/S0004-282X2000000300004
33. Qian LQ, Wang B, Niu JY, Gao S, Zhao DY. Assessment of the clinical effect of Chinese medicine therapy combined with psychological intervention for treatment of patients of perimenopausal syndrome complicated with hyperlipidemia. *Chin J Integr Med.* 2010;16(2):124-30. doi: 10.1007/s11655-010-0124-x.
34. Guimarães ACA, Baptista F. Relationship between physical activity and menopausal symptoms. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2011; 16(2):144-49. doi: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.12820/RBAFS.V.16N2P144-149](http://dx.doi.org/10.12820/RBAFS.V.16N2P144-149)
35. Jia M, Kluwe L, Liu HC, Tang QJ, Liu L., WANG ZZ, et al. Efficacy and Side-effects of a Semi-individualized Chinese Herb Mixture “Tiáo Gēng Tāng” for Menopausal Syndrome in China. *In Vivo.* 2015;29:109-16. Available from: <http://iv.iijournals.org/content/29/1/109.full.pdf+html>
36. Kumar R, Hayhurst KL, Robson AK. Ear, nose, and throat manifestations during pregnancy. *Otolaryngol Head and Neck Surgery.* 2011;145(2):188-98. doi: 10.1177/0194599811407572
37. Soares YCMM, Kós AOA, Lima MAM, Tomita S. Resposta clínica à reposição estrogênia em pacientes no climatério que apresentam zumbido idiopático. *Acta AWHO.* 1994; 13(2): 71-3.
38. Souaid JP, Rappaport JM. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with the menstrual cycle. *J Otolaryngol.* 2001;30(4):246-50. doi: 10.2310/7070.2001.20181
39. Abbott Laboratories. Estradiol. 2009. Recuperado de http://www.ilexmedical.com/files/PDF/Estradiol_ARC.pdf
40. Gery S, Virk RK, Chumakov K, Yu A, Koeffler HP. The clock gene *Per2* links the circadian system to the estrogen receptor. *Oncogene.* 2007;26(57):7916-20. doi:10.1038/sj.onc.1210585
41. Frota S, Sampaio F. Fundamentos em Fonoaudiologia. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2003.
42. Momensohn-Santos TM, Russo ICP, Brunetto-Borgianni LM. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica. In: Momensohn-Santos TM, Russo ICP. *Prática da audiologia clínica.* São Paulo, Brasil: Cortez, 2007:291-310
43. Schmidt LP, Teixeira VN, Dall’Igna C, Dalagnol D, Smith MM. Adaptação para a língua portuguesa do questionário Tinnitus Handicap Inventory: validade e reprodutibilidade. *Braz J Otorrinolaryngol.* 2006; 72:808-10. doi:10.1590/S0034-72992006000600012
44. Dias A, Cordeiro R, Corrente JE. Incômodo causado pelo zumbido medido pelo Questionário de Gravidade do Zumbido. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(4):706-11. doi: 10.1590/S0034-89102006000500022.
45. Mccombe A, Baguley D, Coles R, Mckenna L, Mckinney C, Windle-Taylor P. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists Head and Neck Surgeons, 1999. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26:388-93. doi: 10.1046/j.1365-2273.2001.00490.x
46. Hoekstra CEL, Versnel H, Neggers SFW, Niesten MEF, Zanten GA. Bilateral Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Auditory Cortex in Tinnitus Patients Is Not Effective: A Randomised Controlled Trial. *Audiol Neurotol.* 2013;18(6):362-73. doi: 10.1159/000354977.
47. Santos filha VAV, Menezes PL. Acufenometria: o resgate de um instrumento de avaliação do zumbido e sua correlação com perdas auditivas sensorioneurais. *Revista Fonoaudiologia.*

- 2005;3:9-11. Available from: <http://www.fonoaudiologia.org.br/publicacoes/Revista1Vol3-JanFevMar2005.pdf>
48. Gillies GE, McArthur S. Estrogen Actions in the Brain and the Basis for Differential Action in Men and Women: A Case for Sex-Specific Medicines. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(2): 155–98. doi: 10.1124/pr.109.002071
49. Oiticica J, Bittar RSM. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81(2): 167-76. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.004>
50. Pinto PCL, Sanchez TG, Tomita S. Avaliação da relação entre severidade do zumbido e perda auditiva, sexo e idade do paciente. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):18-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000100004>
51. Mondelli MFCG, Rocha AB. Correlação entre os Achados Audiológicos e Incômodo com Zumbido. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 2011;15(2):172-80.
52. Erlandsson SI, Holgers KM. The impact of perceived tinnitus severity on health-related quality of life with aspects of gender. *Noise Health.* 2001;3(10):39-51.
53. Vanneste S, Joos K, De Ridder D. Prefrontal Cortex Based Sex Differences in Tinnitus Perception: Same Tinnitus Intensity, Same Tinnitus Distress, Different Mood. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e31182. doi:10.1371/journal.pone.0031182.
54. Knobel KAB, Sanchez TG. Atuação dos Fonoaudiólogos do estado de São Paulo na avaliação de pacientes com queixa de zumbido e/ou hipersensibilidade a sons. *Pró-Fono: Revista de atualização científica.* 2002;14(2):215-24.
55. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology.* 2013;12(9):920–30. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
56. Meltser I, Tahera Y, Simpson E, Hultcrantz M, Charitidi K, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptor beta protects against acoustic trauma in mice. *J. Clin. Invest.* 2008;118(4):1563-70. doi: 10.1172/JCI32796
57. Price K, Zhu X, Guimaraes PF, Vasilyeva ON, Frisina RD. Hormone replacement therapy diminishes hearing in peri-menopausal mice. *Hear. Res.* 2009; 252(1-2): 29-36. doi: 10.1016/j.heares.2009.02.010
58. Lee JH, Marcus DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated striavascularis. *Hear Res.* 2001;158(1-2):123-30. doi: 10.1016/S0378-5955(01)00316-1
59. Beckman A, Conway GS, Cadge B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. *Int. J. Audiol.* 2004; 43: 533-44. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/14992020400050068>
60. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. *Hear Res.* 2009;252(1-2): 3-8. doi:10.1016/j.heares.2008.11.006
61. Kenny R, Patil N, Considine N. Sudden (reversible) sensorineural hearing loss in pregnancy. *Ir J Med Sci.* 2011; 180:79–84. doi: 10.1007/s11845-010-0525-z
62. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol.* 2001;63(1):29–60. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/569e/acc7ba83cbe64577d1c7c6fe182838c35357.pdf>
63. Greenberg SL, Nedzelski JM. Medical and Noninvasive Therapy for Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):1081-90. doi: 10.1016/j.otc.2010.05.005.
64. Urbaniak J 1, Zielińska-Bliźniewska H, Miłośki J, Pietkiewicz P, Kuśmierczyk K, Olszewski J. Effects of oral contraceptives on selected parameters of the homeostatic control system in young women having a sudden disorder of the auditory and/or balance system *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(2):321-6. doi: 10.1007 / s00405-013-2853-x.

CAPITULO IV: CONCLUSÃO

O estudo da influência dos hormônios sexuais sobre o sistema auditivo é uma das áreas de investigação da neurociência sensorial (Canlon & Frisina, 2009). Embora tenham ocorrido avanços no estudo da influência dos hormônios sexuais sobre o zumbido, continua a haver uma série de questões que necessitam ser mais exploradas. Apesar da escassez de estudos na literatura nacional e internacional que se dediquem ao estudo do zumbido e de suas relações com os hormônios sexuais, diversas evidências foram encontradas nesse trabalho: o zumbido ocorreu de forma mais constante nos homens e apresentou variação de intensidade apenas no grupo das mulheres sendo intensificado na fase do ciclo menstrual com níveis de estradiol menores; foi exacerbado nos períodos pré-menstrual no início da menstruação; teve prevalência maior em mulheres grávidas do que em não grávidas; foi a queixa auditiva mais comum durante a gravidez e sintoma presente na menopausa; os fitoterápicos usados para reposição hormonal em mulheres menopausadas diminuíram a intensidade do zumbido, a terapia de reposição hormonal tradicional com esteroides sintéticos teve efeito significativo em pacientes que já apresentavam o zumbido ou foi fator desencadeador de zumbido e os contraceptivos favoreceram a ocorrência de zumbido.

Diante desses resultados, pode-se concluir que as flutuações do estrogênio e da progesterona nas mulheres, seja durante o ciclo menstrual, a gravidez, a menopausa ou em seu uso terapêutico, podem exercer uma interferência sobre o zumbido; a alteração na homeostase da orelha interna é o mecanismo subjacente apontado para essa exacerbação do zumbido durante as flutuações dos hormônios femininos não apenas no ciclo, mas também na gravidez e menopausa; o zumbido apresenta variações de sua intensidade durante o ciclo menstrual que podem estar relacionadas a flutuação cíclica dos hormônios sexuais femininos e ao papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo; o zumbido apresentou-se de forma mais intensa quando os níveis de estradiol se encontravam baixos seja durante o ciclo menstrual ou em outras situações como na menopausa, o que reflete o seu papel benéfico sobre o zumbido; o papel neuroprotetor do estradiol sobre o sistema auditivo pode estar relacionado a determinados níveis hormonais fisiológicos que precisam ser melhor identificados; a modulação da regulação hormonal pode ser uma importante estratégia para tratamento do zumbido, porém é preciso o desenvolvimento de fármacos com menos efeitos colaterais e que mantenha os níveis de estradiol dentro de um limiar benéfico.

Contudo, para melhor esclarecimento, novos estudos devem ser feitos com desenhos metodológicos mais otimizados, que optem por estudos controlados e com amostras maiores, que possam investigar correlações e incidência do zumbido entre os sexos e nas diferentes

flutuações hormonais femininas e durante tratamento com hormônios sintéticos, assim como a eficácia dessas terapias. Técnicas mais elaboradas que utilizem a dosagem hormonal, testes e questionários específicos para a avaliação do zumbido precisam ser utilizados. Pesquisas que investiguem a relação entre os hormônios sexuais, audição e zumbido nos homens também se fazem necessárias.

Ao avaliar o ciclo menstrual é importante utilizar estratégias que confirmem sua regularidade, a ovulação e a determinação de fases e nível hormonal, como a dosagem sanguínea hormonal, ultrassonografias, o acompanhamento de mais de um ciclo, a contagem regressiva a partir da menstruação. Com isso será possível confirmar os resultados aqui encontrados e esclarecer algumas dúvidas que ainda existem sobre a influência dos hormônios sexuais no zumbido.

REFERÊNCIAS

- Adriztina, I., Adnan, A., Adenin, I., Haryuna, S. H., & Sarumpaet, S. (2016). Influence of Hormonal Changes on Audiologic Examination in Normal Ovarian Cycle Females: An Analytic Study. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 20(4), 294–299. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1566305>
- Al- mana, D., Ceranic, B., Djahanbakhch, O., & Luxon, L. (2008). Hormones and the auditory system: a review of Physiology and pathophysiology. *Neuroscience*, 153(4), 881-900. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.02.077
- Al-Mana, D., Ceranic, B., Djahanbakhch, O., & Luxon, L. M. (2010). Alteration in auditory function during the ovarian cycle. *Hearing Research*, 268(1-2), 114-122. doi: 10.1016/j.heares.2010.05.007.
- Brinton, R. D., Thompson, R. F., Foy, M. R., Baudry, M., Wang, J., Finch, C. E., ... Nilsen, J. (2008). Progesterone Receptors: Form and Function in Brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(2), 313–339. <http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.02.001>
- Canlon, B., & Frisina, R. D. (2009). Sex Hormones and Hearing: A Pioneering Area of Enquiry. *Hearing Research*, 52(1-2), 1-2. doi:10.1016/j.heares.2009.05.005
- Charitidi, K., Meltser, I., Tahera, Y., & Canlon, B. (2009). Functional responses of estrogen receptors in the male and female auditory system. *Hearing Research*, 252(1-2), 71-78. doi:10.1016/j.heares.2008.12.009.
- Coelho, C. C. D. B., Sanchez, T. G., & Bento, R. F. (2004). Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *Arquivos internacionais de Otorrinolaringologia*, 8(3), 284-289. Recuperado de: http://www.arquivosdeorl.org.br/additional/acervo_port.asp?id=284
- Dias, A., Cordeiro, R., & Corrente, J. E. (2006). Incômodo causado pelo zumbido medido pelo Questionário de Gravidade do Zumbido. *Revista de Saúde Pública [online]*, 40(4), 706-711. doi: 10.1590/S0034-89102006000500022
- Figueiredo, R. R. & De Azevedo, A. A. (2013). *Zumbido*. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos. In: *Tratado de fisiologia Médica*. (pp.1011-1026). (11ed). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier.
- Han, B. I., Lee, W. H., Kim, Y. T., Lim, S. J., & Shin, S. K. (2009). Tinnitus: Characteristics, Causes, Mechanisms, and Treatments. *Journal of Clinical Neurology*, 5(1), 11-19. doi: 10.3988/jcn.2009.5.1.11

- Knobel, K. A. B., & Sanchez, T. G. (2002). Atuação dos Fonoaudiólogos do estado de São Paulo na avaliação de pacientes com queixa de zumbido e/ou hipersensibilidade a sons. *Pró-Fono: Revista de atualização científica*, 14(2), 215-224.
- Langguth, B., Kreuzer, P. M., Kleinjung, T., & De Ridder, D. (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*, 12(9), 920–930. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- Nolan, L. S., Maier, H., Hermans-Borgmeyer, I., Girotto, G., Ecob, R., Pirastu, N., ... Dawson, S. J. (2013). Estrogen related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2077. e1-2077e9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.009.
- Oliveira, T. S. C. (2012). Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa (Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, DF). Recuperado de <http://repositorio.unb.br/handle/10482/11512>
- Oiticica, J., & Bittar, R. S. M. (2015). Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81(2), 167-176. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.004>
- Pinto, P. C. L., Sanchez, T. G., & Tomita, S. (2010). Avaliação da relação entre severidade do zumbido e perda auditiva, sexo e idade do paciente. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(1), 18-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000100004>
- Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(7), 1-11. doi: 10.1111/jne.12402.
- Santos Filha, V. A. V., & Matas, C. G. (2010). Potenciais evocados auditivos tardios em indivíduos com queixa de zumbido. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(2), 263-270. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000200019>
- Schmidt, P. M. S., Flores, F. T., Rossi, A. G., & Silveira, A. F. (2010). Hearing and vestibular complaints during pregnancy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(1), 29-33. doi:10.1590/S1808-86942010000100006
- Schumacher, M., Hussain, R., Gago, N., Oudinet, J.-P., Mattern, C., & Ghoumari, A. M. (2012). Progesterone Synthesis in the Nervous System: Implications for Myelination and Myelin Repair. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 1-22. <http://doi.org/10.3389/fnins.2012.00010>

- Silverthorn, D. U. (2010). Reprodução e desenvolvimento. In: *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada* (pp.830-867). (5 ed). Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Stenberg, A. E., Wang, H., Fish, J., Schrott-Fischer, A., Sahlin, L., & Hultcrantz, M. (2001). Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hearing Research*, 157, 87-92. doi:10.1016/S0378-5955(01)00280-5.
- Wang, H., Wu, W., Han, H., Li, B., Wang, G., & Yu, M. (2014). Estrogen reduces Caspase-3 expression in the inner ear of guinea pigs exposed to simulated microgravity and inboard noises of spaceship. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*, 10(10), 25-29 doi:10.5152/iao.2014.005

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre a percepção do zumbido durante o ciclo menstrual e está sendo desenvolvida pela pesquisadora Lays Fernandes de Caldas Silva mestranda do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Marine Raquel Diniz da Rosa. O objetivo do estudo é investigar percepção do zumbido durante o ciclo menstrual.

Este estudo tem o intuito de contribuir com informações sobre o comportamento do zumbido durante as fases do ciclo menstrual. Visto que há predominância da ação de níveis hormonais diversos em cada uma delas, pode ser possível aferir os efeitos destes sobre as características do zumbido. Visa assim contribuir no manejo clínico, embasando terapias mais eficazes, nesta disfunção ainda carente de entendimento e tratamentos mais resolutivos. Caso se estabeleça esta relação benéfica do estrogênio sobre o sistema auditivo, reforça-se assim o seu possível uso medicamentoso. Além de ampliar pesquisas científicas na área e auxiliar na qualidade de vida de mulheres com queixa de zumbido.

Solicitamos a sua colaboração para realização da anamnese e dos testes audiológicos que serão realizados, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura da Testemunha

CONTATO:

Pesquisadora: Profa. Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa

Departamento de Fonoaudiologia – Universidade Federal da Paraíba

E-mail: marinerosa@ccs.ufpb.br – Fone: (83) 3216-7831

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Campus I – Cidade Universitária –

Bloco Arnaldo Tavares – Sala 812 – 1º andar - CCS

(83) 3216 7791

Pesquisadora: Mestranda Lays Fernandes de Caldas Silva

E-mail: laysfc@hotmail.com

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

APÊNDICE B: ANAMNESE

ANAMNESE

Nome: _____

Nº da sessão: 1ª ____/____/____ 2ª ____/____/____ 3ª ____/____/____

Data de nascimento: ____/____/____ **Idade:** _____

1) Ciclo Menstrual () Regular () Irregular

Comprimento do ciclo: _____ dias

Comprimento da menstruação: _____ dias

Fluxo menstrual: () Fraco () Moderado () Intenso

2) Qual o dia da última menstruação? _____

3) Possui alguma patologia ovariana? () sim () não

Qual? _____

4) Faz uso de anticoncepcional? () sim () não

Qual? _____

Há quanto tempo? _____

5) Já tomou anticoncepcional e parou? () sim () não

Quando parou? _____

6) Possui alguma disfunção hormonal? () sim () não

7) Faz uso de outros medicamentos a base de hormônios? () sim () não

Qual? _____

8) Faz uso de outros tipos de medicamentos? () sim () não

Qual? _____

9) Está ou esteve nos últimos 6 meses grávida ou amamentando? () sim () não

Qual? _____

10) Localização do zumbido

OD

OE

Ambas orelhas

Na Cabeça

Não sei identificar

11) Há quanto tempo você escuta o zumbido?

Dias

Semanas

Meses

Anos

12) Surgimento do Zumbido

Repentino

Gradual

Após exposição ao ruído

Outro: _____

13) Tipo de Zumbido

Contínuo

Pulsátil

Intermitente

14) Como é o som do seu zumbido?

Apito

Chuva

Chiado

Cascata

Abelha/Mosquito

Outro: _____

15) Quando você escuta o zumbido?

Pela manhã

À tarde

À noite

O tempo inteiro

Outro: _____

16) Você acha que o seu zumbido é?

Alto

Médio

Baixo

17) O zumbido causa algum problema ou incômodo na sua vida/ para você?

Sim

Não

Qual: _____

18) Você relaciona o seu zumbido à alguma causa?

Sim

Não

Qual: _____

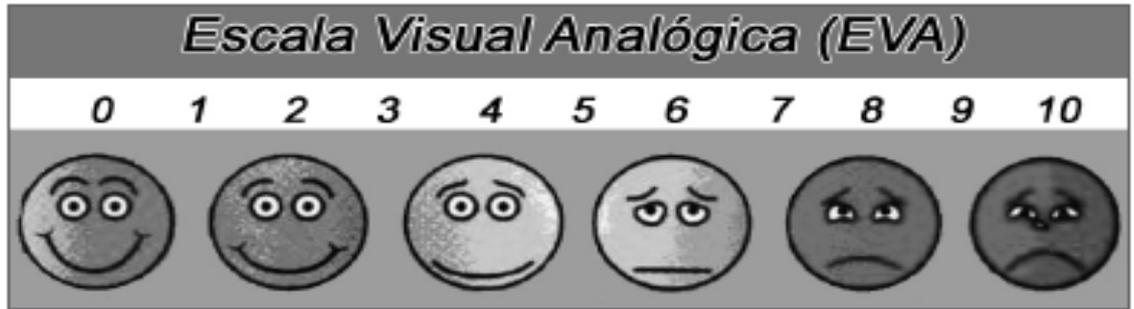
ANEXO A: TINNITUS HANDICAP INVENTORY (THI)

Score Total: ____ Funcional: ____ Emocional: ____ Catastrófico: ____

Perguntas		Respostas		
		Sim (4)	Não (0)	Às vezes (2)
Funcional	Devido ao seu zumbido é difícil se concentrar?			
Funcional	O volume do seu zumbido faz com que seja difícil escutar as pessoas?			
Emocional	O seu zumbido deixa você nervoso?			
Funcional	O seu zumbido deixa você confuso?			
Catastrófico	Devido ao seu zumbido, você se sente desesperado?			
Emocional	Você se queixa muito do seu zumbido?			
Funcional	Devido ao seu zumbido, você tem dificuldade de pegar no sono à noite?			
Catastrófico	Você sente como se não pudesse se livrar do seu zumbido?			
Funcional	O zumbido interfere na sua capacidade de aproveitar atividades sociais (sair pra jantar e ir ao cinema)?			
Emocional	Devido ao seu zumbido, você se sente frustrado?			
Catastrófico	Devido ao seu zumbido, você pensa que tem uma doença grave?			
Funcional	O seu zumbido torna difícil você aproveitar a vida?			
Funcional	O seu zumbido interfere nas suas tarefas e no serviço e em casa?			
Emocional	Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente irritado?			
Funcional	Devido ao seu zumbido, você acha difícil ler?			
Emocional	O zumbido deixa você chateado?			
Emocional	Você sente que o seu zumbido atrapalha o seu relacionamento com a sua família e amigos?			
Funcional	Você acha difícil tirar sua atenção do zumbido e se concentrar em outra coisa?			
Catastrófico	Você sente que não tem controle sobre o seu			

	zumbido?			
Funcional	Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente cansado?			
Emocional	Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente deprimido?			
Emocional	O seu zumbido faz com que você se sinta ansioso?			
Catastrófico	Você sente que não pode mais suportar o seu zumbido?			
Funcional	O seu zumbido piora quando você está estressado?			
Emocional	O seu zumbido faz com que você se sinta inseguro?			

ANEXO B: ESCALA VISUAL- ANALÓGICA (EVA)



ANEXO C: CERTIDÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

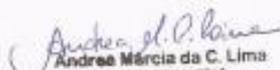


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 2ª Reunião realizada no dia 27/02/2014, o Projeto de pesquisa intitulado: **“INTERFERÊNCIA DOS HORMÔNIOS FEMININOS E ANIEDADE NA PERCEPÇÃO DO ZUMBIDO”**, da pesquisadora Marine Raquel Diniz da Rosa. Prot. Nº 0657/13. CAAE: 22409813.0.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Andreia Mécia da C. Lima
Mat. SIAPE 1117510
Secretária do CEP-CCS-UFPB