

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

DAYSE DA SILVA SOUZA

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL DE PACIENTES COM
ZUMBIDO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-
CONTROLADO**

JOÃO PESSOA

2017

DAYSE DA SILVA SOUZA

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL DE PACIENTES COM
ZUMBIDO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-
CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNec da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientadora: Professora. Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa

JOÃO PESSOA

2017

Catálogo na Publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S719i Souza, Dayse da Silva.
Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua nos padrões de atividade elétrica cerebral em pacientes com zumbido crônico: ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado / Dayse da Silva Souza. - João Pessoa, 2017.
68 f. : il. -

Orientadora: Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA/PPGNEC

1. Psicologia. 2. Neurociência cognitiva e comportamento.
3. Estimulação transcraniana - Corrente contínua. 4. Zumbido crônico. I. Título.

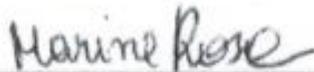
UFPB/BC

CDU - 159.9(043)

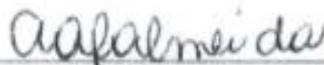
**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NA ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL DE PACIENTES COM
ZUMBIDO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-
CONTROLADO**

DAYSE DA SILVA SOUZA

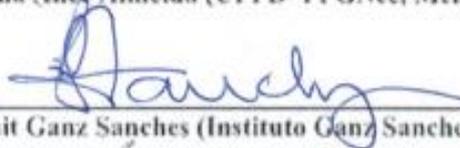
*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente dissertação foi defendida
e aprovada em 30 de Maio de 2017.*



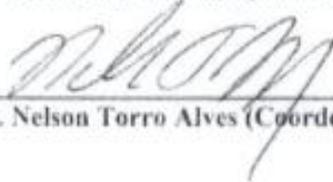
Prof. Dr. Marine Raquel Diniz da Rosa (Orientador (a)/UFPB)



Prof. Dr. Anna Alice Almeida (UFPB- PPGNec, Membro Interno).



Prof. Dr. Tanit Ganz Sanches (Instituto Ganz Sanches, Membro Externo).



Prof. Dr. Nelson Torro Alves (Coordenador).

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos aqueles que estiveram sempre ao meu lado e me ajudaram a enxergar a ciência e a mim mesma de uma maneira especial e única.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sem dúvida é o maior mestre que alguém pode conhecer. Agradeço a Ele por ter me dado saúde e força para enfrentar os inúmeros desafios vivenciados.

Agradeço aos meus pais e irmã por sempre estarem ao meu lado, me encorajando e acreditando na minha capacidade.

A minha orientadora, Professora Dra. Marine Rosa, que ao longo da minha trajetória acadêmica e profissional tanto acrescentou e inspirou com seu exemplo de paciência, dedicação e excelência.

A querida Professora Dra. Suellen Andrade, que brilhantemente me apresentou a Neuromodulação e me inspirou com sua humildade, carisma e extrema competência. Uma honra poder aprender junto a elas, Marine Rosa e Suellen Andrade, a vocês minha eterna gratidão.

Agradeço ao meu querido amigo, Alexandre Almeida, que esteve presente durante todo o processo, dedicando seu precioso tempo para ajudar e abrilhantando meu trabalho com suas excelentes ideias e inovações. Grata pelo apoio, confiança e amizade. Esse título é tão seu, quanto meu.

Aos amigos que a vida me presenteou, agradeço o carinho, cuidado e o apoio em cada momento dessa trajetória.

Aos professores participantes da banca examinadora que dividiram comigo este momento tão importante e esperado e contribuíram com excelência no aprimoramento desse trabalho.

A todos os voluntários da pesquisa que engrandeceram esse trabalho e o tornaram possível.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

EPÍGRAFE

“Não é sobre chegar ao topo do mundo
e saber que venceu
é sobre escalar e sentir
que o caminho te fortaleceu” (Ana
Vilela).

SUMÁRIO

RESUMO

1. CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	13
2. CAPÍTULO II: POLARIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DO ZUMBIDO: RELATO DE CASO	16
3. CAPÍTULO III: INFLUÊNCIA DA NEUROESTIMULAÇÃO NOS PADRÕES DE ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL EM PACIENTES COM ZUMBIDO: PROTOCOLO DE ESTUDO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO	35
4. CAPÍTULO IV: ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA INDUZ MUDANÇAS NA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE PACIENTES COM ZUMBIDO	49
5. CAPÍTULO V: CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

I – Tabela 1. Áreas cerebrais que atingiram o limiar de significância para menor atividade de Teta após a ETCC no grupo ativo quando comparado ao placebo na condição de olho aberto.

II – Tabela 2. Áreas cerebrais que atingiram o limiar de significância para menor atividade de Beta 1 após a ETCC no grupo ativo quando comparado ao placebo na condição de olho aberto.

III – Tabela 3. Descrição da Amostra.

IV – Tabela 4. Estatística descritiva das variáveis sexo, idade, lateralidade e tempo do zumbido.

V – Tabela 5. Diferença nas apresentações das bandas de frequência Teta e Beta nos grupos.

VI – Gráfico 1. Médias obtidas na Escala Visual Analógica pré e pós ETCC.

LISTA DE FIGURAS

I – Figura 1. Protocolo de intervenção adotado na pesquisa.

II – Figura 2. Resultados da Acufenometria e Escala Visual Analógica antes e após a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

III – Figura 1. Mapa de estatística paramétrica da diferença no sLORETA em teta, comparando os grupos Ativo e Placebo após a aplicação da ETCC.

IV – Figura 2. Mapa de estatística paramétrica da diferença no sLORETA em Beta 1, comparando os grupos Ativo e Placebo após a aplicação da ETCC.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

AT – Área Temporoparietal;

ATE – Área Temporoparietal Esquerda;

CPF DL – Córtex Pré Frontal Dorsolateral;

CPF DLD – Córtex Pré Frontal Dorsolateral Direito;

EEG – Eletroencefalograma;

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua;

EVA – Escala Visual Analógica;

Hz – Hertz;

IDATE – Inventário de Ansiedade Traço e Estado

L_{crítico} – Limiar Crítico de Significância;

MNI – Instituto Neurológico de Montreal;

sLoreta – Tomografia Eletromagnética Padronizada de Baixa Resolução;

THI – Tinnitus Handicap Inventory;

RESUMO

SOUZA, D.S. Impacto da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na atividade elétrica cerebral de pacientes com zumbido crônico: ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

Zumbido constitui um sintoma caracterizado pela percepção de um som na ausência de um estímulo externo. Tem sido discutido que tal percepção é resultado de alterações na rede neural auditiva, provocado por excitabilidade anormal e aumento da sincronicidade neuronal nos centros auditivos. Devido ao componente central do sintoma, técnicas neuromodulatórias tem ganhado destaque, entre elas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC. O foco do presente estudo foi identificar não só se a ETCC foi eficaz no tratamento do zumbido, mas também se a mesma foi capaz de modular a atividade elétrica cortical de pacientes com o sintoma, por meio do exame de Eletroencefalograma – EEG. Foram desenvolvidos três artigos, o primeiro corresponde a um Estudo de Caso, o segundo a um Artigo de Protocolo e o terceiro foi um estudo empírico dos primeiros resultados do ensaio clínico. O estudo de caso foi de uma paciente de 23 anos de idade com zumbido bilateral, e revelou que a ETCC foi capaz de modular a intensidade, frequência e desconforto auditivo provocado pelo sintoma, medidos a partir da Acufenometria e Escala Visual Analógica – EVA. Partindo desse pressuposto, pensou-se em aliar as medidas comportamentais a um marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico da ETCC. Dessa maneira, o segundo artigo corresponde a um protocolo, cujo objetivo foi expor os procedimentos que foram adotados no ensaio clínico, duplo cego, placebo-controlado que aliou aplicação da ETCC ao exame de Eletroencefalografia. O terceiro artigo avaliou 33 indivíduos e mostrou que a ETCC foi capaz de modular a apresentação das bandas de frequência, Teta, Alfa e Beta, no grupo experimental, em relação ao placebo e controle, principalmente em regiões frontais, temporoparietais e límbicas, além de diminuir o incômodo provocado pelo sintoma. Conclui-se que a ETCC foi promissora no tratamento do zumbido, com melhora observada em dados comportamentais e eletrofisiológicos.

Palavras- chave: Zumbido; Tratamento; Neuromodulação; Estimulação Cerebral não invasiva; ETCC; Eletroencefalograma;

ABSTRACT

SOUZA, D.S. Impact of Transcranial Direct Current Stimulation in brain electrical activity of the patients with chronic tinnitus: double-blind, placebo-controlled clinical trials. Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2017.

Tinnitus is a symptom characterized by the perception of a sound in the absence of an external stimulus. It results from alterations in the auditory neural network, caused by abnormal excitability and increased neuronal synchronicity in the auditory centers. Due to the central component of the symptom, neuromodulatory techniques have gained prominence, among them Transcranial Direct Current Stimulation - tDCS. The focus of the present study was to identify not only whether tDCS was effective in the treatment of tinnitus, but also whether it could modulate the cortical electrical activity of patients with the symptom. Three articles were developed: the first one a case study, the second one a protocol article and the third one an empirical study of the results of the first clinical trials. The case study was based on a 23-year-old female patient with bilateral tinnitus and revealed that tDCS could modulate the intensity, frequency and auditory discomfort caused by the symptom, measured with Acufenometry, and Visual Analogue Scale - VAS. Based on this assumption, it was decided to combine behavioral measures with an electrophysiological marker of the therapeutic benefit of tDCS; this way the second article corresponded to a protocol article, whose objective was to expose the procedures that were adopted in the double-blind, placebo-controlled clinical trial study that allied tDCS application to the electroencephalography exam. The third article revealed the results of the first clinical trial that was performed using 22 patients with tinnitus and 11 healthy individuals, which showed that tDCS could modulate the presentation of the frequency bands Alpha, Beta and Theta in the experimental groups corresponding with placebo and control, mainly in frontal, temporoparietal and limbic regions to reduce the auditory discomfort caused by the symptom. It was concluded that tDCS was promising in the treatment of tinnitus with observed improvement in behavioral and electrophysiological data.

Keywords: Tinnitus; Treatment; Neuromodulation; Non-invasive brain stimulation; tDCS; Electroencephalogram.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Zumbido, *tinnitus* ou ainda *acúfeno* corresponde a um sintoma otológico endógeno produzido na ausência de uma fonte sonora externa, sendo muitas vezes nomeado de sensação fantasma. Está presente em diversas patologias e necessita de criteriosa investigação devido a sua variabilidade de fatores etiológicos (Rabau, Rompaey & Heyning, 2015).

O mecanismo preciso de geração do sintoma ainda é um desafio, no entanto, há a concepção de que alterações periféricas resultam em modificações funcionais no sistema auditivo central. No entanto, modelos fisiopatológicos recentes apontam para a importância da via auditiva central na gênese e detecção do zumbido (Moazami-Goudarzi, Michels, Weisz & Jeanmonod, 2010; Pierzycki, McNamara, Hoare & Hall, 2016).

Dessa maneira, o sintoma não é resultado somente de alterações meramente periféricas, mas é produto de sinais anormais dentro do sistema auditivo central. Estudos com animais têm fornecido suporte para esta hipótese, a partir da observação de mudanças na atividade neural de estruturas da via auditiva (Eggermont & Roberts, 2004).

Está sendo relacionado à hiperexcitabilidade em diversas regiões corticais e subcorticais, sugerindo aumento na taxa de atividade neuronal espontânea e sincronicidade entre elas, gerando a percepção do sintoma (Schecklmann et al., 2015)

Os estudos apontam, portanto, para uma produção anormal, espontânea e persistente da atividade elétrica neural, resultado de arritmia tálamo-cortical gerada por hiperpolarização do corpo geniculado medial, núcleo talâmico que participa da via auditiva (Vanneste, Fregni & De Ridder, 2013a; Shekhawat, Kobayashi & Searchfield, 2015a). Os efeitos de uma interação tálamo-cortical anormal podem ser analisadas por meio de Eletroencefalografia (EEG) e Magnetoencefalografia (Moazami-Goudarzi et al., 2010).

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento significativo na utilização de EEG para investigar mudanças na atividade cerebral em pacientes com zumbido. Segundo o modelo neurofisiológico de arritmia tálamo-cortical, há uma previsão clara de aumento de potência espectral em baixas frequências (delta e teta), e em alta frequência (gama).

Esse aumento ocorre devido à redução do *input* ou por um aumento global de sinais inibitórios para o tálamo (Schecklmann et al., 2015; Pierzycki et al., 2016).

Esses dados foram apoiados por van der Loo et al. (2009) e por Moazami-Goudarzi et al. (2010), ao verificarem redução da atividade alfa e aumento da teta e gama no córtex auditivo de indivíduos com zumbido. Outros estudos apontam alterações em outras bandas de frequência, somente em beta (Pawlak-Osinska, Kazmierczak, Kazmierczak, Wierzchowska, & Matuszewska, 2013) ou somente em gama (Ashton et al., 2007; Ortmann, Müller, Schlee & Weisz et al., 2011; Weisz et al., 2007a).

À luz da alta variabilidade dos resultados, ainda não existe conhecimento suficiente sobre as alterações na atividade elétrica cerebral de pacientes com zumbido. Além disso, o uso do eletroencefalograma em ensaios clínicos como marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico em intervenções para o sintoma não foi investigado em pormenor, principalmente em relação aos efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua - ETCC, que corresponde a um método ainda pouco explorado no tratamento do zumbido (Weisz, Dohrmann & Elbert, 2007b).

No entanto, a ETCC, vem sendo apontada como uma técnica promissora para a terapêutica do sintoma e corresponde a um meio não invasivo de modular a atividade neural, importante na modificação das alterações dos padrões excitatórios e/ou inibitórios na rede cortical auditiva que provocam a percepção subjetiva do zumbido (Shekhawat et al., 2015a).

Diversos estudos examinaram a eficácia da aplicação repetida de ETCC, no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e área temporoparietal (AT) demonstrando diminuição da intensidade e desconforto provocado pelo zumbido crônico (Joos, Ridder, Heyning & Vanneste, 2014; Shekhawat et al., 2015b).

No entanto, Forogh et al. (2015) por meio de um estudo piloto com 22 pacientes, identificaram que a aplicação repetida (5 sessões) de ETCC anódica na AT não induziu alívio transitório e de longa duração ao longo de 2 semanas de acompanhamento dos indivíduos com zumbido crônico. Há portanto, uma variabilidade nos resultados em relação à aplicação da ETCC, observados principalmente por meio de dados comportamentais, os quais se mostram divergentes quanto a melhora clínica apresentada pelos pacientes.

Essa problemática suscita questões importantes: A ETCC é capaz de modular a percepção do sintoma? A ETCC é capaz de modificar a atividade elétrica cerebral de pacientes com zumbido? O EEG é uma ferramenta eficaz para ser usada como marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico provocado pela ETCC?

Dado as alterações citadas na literatura presentes na atividade elétrica cortical de sujeitos com zumbido, bem como a variabilidade nos resultados da aplicação da técnica, o presente estudo objetiva investigar melhor a relação entre essas modalidades (EEG e ETCC), com o intuito de aprofundar o conhecimento sobre as melhores alternativas terapêuticas, além de fornecer subsídios para compreender melhor os mecanismos neurais envolvidos no zumbido.

CAPÍTULO II

POLARIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE

CONTÍNUA NO TRATAMENTO DO ZUMBIDO: RELATO DE CASO

Polarity of the Transcranial Direct Current Stimulation in the treatment of tinnitus:

Case Report

Dayse da Silva Souza¹; Rayssa Sobreira Camurça²; Alexandre Alex Almeida³; Suellen
Marinho dos Santos Andrade⁴; Marine Raquel Diniz da Rosa⁴

¹Fonoaudióloga, mestranda no Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

²Fisioterapeuta, mestranda no Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

³Graduando em Psicologia pela Faculdade Mauricio de Nassau – PB e integrante do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Audição, Equilíbrio e Zumbido – GEPAEZ, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

⁴Docentes do Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

E-mails: dayse.s.s@hotmail.com; rayssacamurca@outlook.com;
alexandrealmeida.psi@gmail.com; suellenandrade@gmail.com;
mrdrosa@yahoo.com.br

Trabalho realizado na Clínica Escola de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba- (UFPB)- João Pessoa-PB, Brasil.

Endereço para correspondência:

Nome: Dayse da Silva Souza

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: dayse.s.s@hotmail.com

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia de duas diferentes polaridades (anódica versus catódica) da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC na redução do desconforto auditivo provocado pelo zumbido. **Métodos:** Trata-se de um estudo de caso, duplo-cego, de uma paciente com 23 anos com zumbido bilateral. Aplicou-se ETCC por nove dias consecutivos, corrente de 2mA, 20 minutos, na área temporoparietal esquerda e córtex pré-frontal dorsolateral direito. As polaridades da corrente ou *sham* foram randomizadas na taxa de 1:1:1. A paciente recebeu ETCC ativa (anódica ou catódica) ou *sham*, sendo avaliada antes e após cada intervenção por meio da Acufenometria e Escala Visual Analógica – EVA. **Resultados:** Observou-se inicialmente 23 dBNa de sensação de intensidade do zumbido na orelha direita e 26 dBNa na esquerda, ambos na sensação de frequência de 8000 Hz e som tipo *narrow band noise*. Entre as sessões, houve uma diminuição média da intensidade de 24,3 dBNa para a ETCC catódica e 12,6 dBNa para anódica, considerando ambas as orelhas. O tipo de som mudou para contínuo e houve diminuição mais significativa do desconforto auditivo e da intensidade do zumbido após aplicação da ETCC catódica. **Conclusão:** A ETCC apresentou-se promissora no tratamento do zumbido, sendo a polaridade catódica mais eficaz.

Palavras- chaves: Zumbido; Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua; Neuromodulação

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of two different polarities, (anodic or cathodic), of the Transcranial Direct Current Stimulation - tDCS in reducing auditory discomfort caused by tinnitus. **Methods:** This is a double-blind case study of a 23-year-old patient with bilateral tinnitus. tDCS was applied for nine consecutive days, current of 2mA, 20 minutes, in the left temporoparietal area, and in the right dorsolateral prefrontal cortex. The polarities of the current, or sham, were randomized at the rate of 1: 1: 1. The patient received active tDCS (anodic or cathodic), or sham, being evaluated before, and after each intervention using Acufenometry, and Visual Analogue Scale - VAS. **Results:** It was observed that 23 db HL of tinnitus intensity sensation in the right ear, and 26 db HL in the left ear, both in the 8000 Hz frequency sensation, and narrow band noise type. Between the sessions, the intensity ranged from an average of 24.3 db HL for cathodic tDCS, and 12.6 db HL to anodic, considering both ears. The type of sound changed to continuous, and there was a significant decrease of the auditory discomfort and of tinnitus intensity after the application of tDCS. **Conclusion:** Application of tDCS was considered promising in the treatment of tinnitus, with cathodic polarity being more effective.

Keywords: Tinnitus; Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS); Neuromodulation

INTRODUÇÃO

Considerado uma ilusão auditiva, o zumbido ou *tinnitus* é um sintoma clínico otoneurológico caracterizado pela presença de um ou mais sons nas orelhas ou na cabeça na ausência de uma estimulação auditiva externa ^{1,2}.

Na maioria dos casos, apresenta-se como um sintoma subjetivo, fato que justifica a dificuldade de investigação fisiopatológica, permanecendo um desafio para os pesquisadores apesar dos avanços científicos na área. No entanto, há varias teorias propostas para explicar sua geração e percepção ^{1,3}.

Acredita-se que há hiperexcitabilidade em diversas regiões corticais e subcorticais, sugerindo aumento na taxa de atividade neuronal espontânea e sincronicidade entre elas, gerando a percepção do sintoma ⁴. Dessa maneira, o zumbido não é resultado somente de alterações meramente periféricas, mas é produto de sinais anormais dentro do sistema auditivo central ⁵.

Portanto, pensando no aumento da excitabilidade cortical envolvida na fisiopatologia do zumbido, ganham destaques os métodos terapêuticos que modificam os padrões excitatórios e/ou inibitórios da rede cortical auditiva que provocam a percepção subjetiva do sintoma ⁶.

Nesse sentido, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC tem sido apontada como um método promissor na terapêutica do zumbido, uma vez que corresponde a uma técnica neuromodulatória simples, não invasiva, de baixo custo e indolor que consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade (0,5- 2mA), responsável por modular a atividade neural indiretamente, de forma a facilitar ou inibir a atividade neuronal espontânea ⁷.

A modulação da excitabilidade cortical depende da polaridade da estimulação: se anódica ou catódica. A primeira apresenta normalmente efeito excitatório sobre o

córtex cerebral, enquanto a segunda apresenta efeito contrário, ou seja, frequentemente inibe^{8,9}.

Os efeitos da polaridade da ETCC no zumbido permanecem controversos. Alguns estudos observaram que a ETCC anódica induziu alívio estatisticamente significativo na terapêutica do zumbido, enquanto a catódica não o fez^{10, 11}. Em contrapartida, há relatos de voluntários que referiram piora do sintoma após ETCC catódica aplicada sobre a área temporoparietal esquerda¹².

Já um estudo recente revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre ETCC anodal e estimulação *sham* ou placebo, tanto para efeitos imediatos quanto após duas semanas de acompanhamento dos participantes¹³. Porém, outros estudos observaram que ambas, ETCC anódica e catódica, aplicadas sobre a área temporoparietal esquerda, modulam a intensidade do zumbido quando comparadas a ETCC *sham*^{9,14}.

Dessa forma, o objetivo deste relato de caso foi avaliar a eficácia da ETCC na redução do desconforto provocado pelo zumbido e, por conseguinte, identificar qual a polaridade de corrente seria mais indicada para tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caso experimental, duplo-cego, realizado na Clínica Escola de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba. A pesquisa está inserida no projeto intitulado de “Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua nos padrões de atividade elétrica cerebral em pacientes com zumbido crônico: ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado.

A paciente envolvida no estudo, sexo feminino, 23 anos de idade, foi encaminhada ao nosso serviço com queixa de zumbido bilateral, com surgimento há 3 meses, desenvolvendo posteriormente sintomas de ansiedade, depressão reativa e

ideação suicida. Para a investigação e conclusão diagnóstica, desde o surgimento do zumbido foram realizados exames que se mostraram dentro da normalidade, dos quais os mais relevantes para o caso foram: tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral.

A paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a Resolução CNS 466/12, para dar início aos procedimentos de avaliação, os quais foram compostos de anamnese sobre a percepção auditiva em relação ao zumbido, avaliação audiológica, com realização dos exames de audiometria, imitanciometria e acufenometria. Além disso, aplicou-se questionários de auto avaliação do zumbido – Questionário *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) e Escala Visual Analógica (EVA), além do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e Inventário de Ansiedade de Beck. Posteriormente, foi dado início a intervenção com ETCC.

A acufenometria avaliou as características psicoacústicas do zumbido, com o intuito de definir os parâmetros de sensação de frequência e intensidade do mesmo. Portanto, foi pesquisado o tipo de som (tom puro, *narrow band noise* ou *white noise*), o *pitch* (sensação de frequência sonora) e a *loudness* (sensação de intensidade sonora) do zumbido antes e após cada intervenção.

Em relação aos questionários de auto avaliação, o *Tinnitus Handicap Inventory* – THI e a Escala Visual Analógica – EVA foram utilizados para identificar o desconforto causado pelo zumbido ^{15, 16}.

O THI é uma medida de auto relato a fim de quantificar o impacto do zumbido na vida diária, criado por Newman, Jacobson e Spitzer (1996) e adaptado à população brasileira por Ferreira et al. (2005). O THI foi aplicado no primeiro e no último dia da intervenção ¹⁵.

Enquanto a EVA consiste em uma forma gráfico-visual para determinar o desconforto gerado pelo zumbido, quantificando a intensidade e o incomodo do sintoma em uma escala de 0 a 10. Apresenta mais relevância e confiabilidade nos resultados quando correlacionado ao THI ^{16, 17}. A EVA foi aplicada antes e após cada intervenção com ETCC.

Além do THI e EVA, o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e o Inventário de Ansiedade de Beck foram realizados. O propósito para aplicação destes últimos está relacionado ao fato de que a ansiedade pode alterar o modo pelo qual o som é percebido pelo paciente, aumentando a sensibilidade para detectar sons que possam parecer uma ameaça em potencial.

O IDATE foi desenvolvido na Universidade de Vanderbilt e traduzido e adaptado para o Brasil. Esse inventário possui duas escalas distintas de auto-relatório para medir dois conceitos de ansiedade: estado de ansiedade (A-estado) e traço de ansiedade (A-traço)¹⁸. Já o Inventário de Ansiedade de Beck é uma escala composta por 21 itens que descreve sintomas comuns em quadros de ansiedade cuja somatória das respostas resultam em um escore total que pode variar de 0 a 63, classificando a intensidade da ansiedade nos seguintes níveis: 0-10 mínimo; 11-19 leve; 20-30 moderado e 31-63 grave ¹⁹.

Os questionários de auto avaliação (THI, IDATE Traço e Estado e Inventário de Ansiedade de Beck) foram aplicados e analisados pré e pós intervenção (1º e 9º dia).

O protocolo de intervenção utilizado foi de aplicação de ETCC por nove dias consecutivos, com corrente de 2mA, 20 minutos. Os eletrodos foram envoltos por esponjas (5x7 cm) embebidas por soro fisiológico (NaCl 0,9%) e posicionados na área temporoparietal esquerda – ATE e no córtex pré-frontal dorsolateral direito – CPFDL (ânodo na região entre C3 e T5 e cátodo posicionado sobre Fp2), de acordo com o

Sistema Internacional 10-20 da Eletroencefalografia, utilizando o neuroestimulador desenvolvido pela *TranscranialTechnologies*, denominado de TCT- Research.

A polaridade da corrente e ETCC *sham* foram randomizados com permuta em blocos na taxa de 1:1:1, por meio do programa de randomização online (www.radom.org). Assim, a cada dia a paciente recebeu ETCC ativa (anódica ou catódica) ou *sham*, e foi avaliada antes e após cada intervenção diária por meio da Acufenometria e da escala de auto avaliação do zumbido – EVA, com o intuito de identificar qual polaridade surtiu melhor efeito na diminuição do desconforto.

Foram realizadas 3 sessões de ETCC *sham* (1º, 5º e 9º dia), três sessões de ETCC catódica (2º, 3º e 7º dia) e três de ETCC anódica (4º, 6º, 8º dia). A **Figura 1** sintetiza as etapas do Protocolo de intervenção

RESULTADOS

A partir da anamnese foi possível caracterizar o zumbido da paciente, sendo este bilateral, de início súbito e percebido de forma constante.

Na avaliação audiológica, a partir do exame de audiometria, observou-se limiar auditivo dentro do padrão de normalidade, ou seja, as médias tritonais, responsáveis por avaliar a presença de uma possível perda auditiva, estavam acima de 25 dBNA. Além disso, a imitanciometria revelou integridade funcional da orelha média.

Na acufenometria identificaram-se diferentes valores pré e pós ETCC, levando em consideração a polaridade da corrente aplicada, anódica, catódica ou *sham* e a lateralidade do zumbido, se na orelha direita ou esquerda.

Analisando separadamente cada polaridade e os valores mencionados na acufenometria, foi possível identificar os seguintes resultados: Para a orelha direita, a diferença média de intensidade do sintoma, dado em dBNa, pré e pós intervenção em

relação a ETCC *sham* foi de um aumento de 5,6 dB, diminuição de 13,3 dB para a ETCC catódica e de 6,6 dB para a ETCC anódica.

Em relação à orelha esquerda, a análise entre as sessões demonstrou que para a ETCC *sham* houve um aumento médio de intensidade de 3,5 dB e uma sessão que revelou diminuição em 5 dB, enquanto que para a ETCC catódica houve média da diminuição da intensidade de 11 dB e para a anódica de 6 dB. Assim, houve melhora da sensação sonora de intensidade nas duas orelhas, com diminuição da mesma após a aplicação de ambas as polaridades, anódica ou catódica, porém com melhores resultados após a catódica.

Pesquisou-se também o tipo do som e a sensação de frequência percebida pela paciente. Assim, na primeira sessão, que correspondeu a ETCC *sham*, a mesma referiu a percepção de um som tipo *narrow band noise*, no entanto, a partir da segunda sessão, após a Estimulação Transcraniana com polaridade catódica, passou a referir som tipo contínuo ou tom puro, cuja percepção se manteve nas demais sessões independente da polaridade aplicada.

Já em relação à sensação de frequência (agudo ou grave) do som, primeiramente, a paciente referiu ser de 8KHz. Mas, na segunda sessão, após a aplicação da ETCC catódica, a paciente relatou em 6KHz, porém nas demais sessões a frequência novamente foi relatada como 8KHz e mantida durante toda a intervenção, pré e pós e independente da polaridade.

Os valores da escala visual analógica diferiram significativamente ao longo das sessões e dependendo da polaridade aplicada. Comparando-as, observou-se que houve uma melhora média do desconforto auditivo entre as sessões de 3,6 pontos após ETCC catódica.

Avaliando separadamente cada sessão de ETCC anódica foi possível identificar que na 4ª sessão (primeira vez em que a paciente recebeu ETCC anódica), houve diminuição do desconforto auditivo observado por declínio de 2 pontos na EVA (valor 9 pré ETCC, e 7 pós terapia), contudo nas demais sessões ou não houve diferença na percepção do desconforto (9ª sessão) ou a mesma referiu maior, como observado na sétima sessão para a orelha direita. Esses resultados estão detalhados na **Figura 2**.

A partir da quinta sessão os valores de desconforto percebido na escala visual analógica passaram a diferir entre as orelhas, direita e esquerda; posteriormente (8ª e 9ª sessão) a paciente voltou a relatar desconforto semelhante para ambas às orelhas.

Em relação à lateralidade do sintoma, os melhores resultados relacionados à diminuição da intensidade do zumbido foram maiores para a orelha direita quando comparadas à orelha esquerda para ambas as polaridades.

A análise do THI pré e pós ETCC mostrou, respectivamente, os seguintes resultados: escore total de 86 pontos (domínio funcional: 36; emocional: 34 e catastrófico: 16 pontos) e pós ETCC com escore total de 84 (sendo distribuídos nos domínios funcionais: 36, emocional: 32 e catastrófico: 16 pontos).

O Inventário de Ansiedade Traço e Estado – IDATE mostrou escores maiores que 40 pontos, característico de indivíduos que tendem a apresentar ansiedade. No IDATE Traço, apresentou escore total de 74 pontos e no IDATE Estado 59 pontos, resultados anteriores a terapia. Após as sessões de ETCC, o IDATE foi reaplicado, revelando os seguintes resultados: IDATE Traço com escore de 68 e IDATE Estado com total de 51 pontos.

Já em relação ao Inventário de Ansiedade de Beck, a análise das respostas pré intervenção resultou em escore de 43 pontos, caracterizando nível de intensidade de ansiedade grave (31-63 pontos). Após as sessões de ETCC, o nível de ansiedade

permaneceu grave, porém com decréscimo de 6 pontos na escala, pontuando 37 de escore total.

DISCUSSÃO

Independentemente da polaridade da estimulação, a ETCC foi capaz de modular a atividade neural em curso, uma vez que foram responsáveis por modular a percepção sonora da paciente em relação ao zumbido referente às suas características psicoacústicas (tipo de som, frequência e intensidade), bem como no nível de desconforto provocado, no entanto a polaridade catódica revelou melhores resultados.

A ETCC catódica provocou diminuição maior da intensidade do zumbido da paciente quando comparada as demais, para ambas as orelhas (média de 13,3 dB a menos na orelha direita e 11 dB para a orelha esquerda). A ETCC catódica possui efeito inibitório sobre o córtex auditivo cerebral, enquanto que a anódica induz a excitabilidade cortical^{20, 21}.

Na fisiopatologia do zumbido tem sido descrito a presença de uma hiperexcitabilidade demonstrada por meio de estudos de neuroimagem que identificaram padrões de atividade anormal em algumas estruturas do Sistema Nervoso Auditivo Central (núcleo coclear dorsal, núcleo do colículo inferior e córtex auditivo central). Nessas regiões há também aumento da taxa de atividade de disparo neural espontâneo, sendo principalmente descrita no núcleo coclear dorsal²².

Levando em consideração a fisiopatologia do zumbido, e por sua vez a hiperexcitabilidade presente no córtex ou em áreas auditivas centrais, como mencionado anteriormente, a polaridade catódica seria promissora no tratamento do zumbido, uma vez que inibe as regiões hiperexcitadas. No entanto, esse resultado é conflitante na literatura, visto que diferentes estudos demonstram efeitos positivos de supressão do zumbido e diminuição do desconforto auditivo após aplicação de ETCC anódica^{2, 11}.

Joos e colaboradores (2014) realizaram um estudo específico com o intuito de conhecer o efeito da polaridade da corrente sobre o zumbido e encontraram diminuição da intensidade e do desconforto provocado pelo sintoma para ambas as polaridades após estimulação do córtex auditivo esquerdo, porém os efeitos da ETCC anódica foram mais pronunciados ¹¹.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Fregni et al., (2006) que mostraram significativa redução do zumbido após ETCC anódica na área temporoparietal esquerda – ATE, acrescentando ainda que ETCC anodal em ATE induz uma redução transitória do zumbido semelhante a Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência ¹⁰.

Os resultados da pesquisa de Garin et al., (2011) corroboraram com o estudo anterior, ao indicar efeitos mais pronunciados da ETCC anódica quando comparada a catódica aplicada sobre a região temporoparietal. Porém, é importante mencionar que 6 em cada 20 pacientes relataram redução de zumbido mais significativa quando submetidos a polaridade catódica, embora não tenha apresentado dados significantes do ponto de vista estatístico ¹².

Analisando os resultados divergentes em relação ao presente estudo é possível indicar que os efeitos distintos podem ser explicados pela diferença nos parâmetros de estimulação. Embora Fregni et al., (2006) e Garin et al., (2011) tenham aplicado a ETCC na área temporoparietal, a intensidade da corrente para ambos os estudos foi de 1mA, sendo que o primeiro por 3 minutos de duração e o segundo com 20 minutos ^{10, 12}.

Recentemente, pesquisadores encontraram em seu estudo que uma maior intensidade da corrente (2mA) aplicada por uma duração mais longa (20 minutos) são mais eficaz quando comparadas a 1mA e 10 minutos ²⁷. Pode-se, a partir dessas observações sugerir que a intensidade da corrente pode ser um fator decisivo nos efeitos

que ETCC pode trazer sobre a atividade cerebral. Dessa maneira, a polaridade catódica pode necessitar de uma maior intensidade da corrente para obter efeitos semelhantes a ETCC anódica.

Enquanto a ETCC catódica agiria inibindo as regiões com hiperatividade, a estimulação anódica possui um efeito perturbador sobre a rede neural envolvida na fisiopatologia do zumbido sendo responsável por ativar as áreas corticais adjacentes, que pela concorrência ou por conexões inibitórias diminuiriam a hiperexcitabilidade de algumas regiões relacionadas com o sintoma. Dessa maneira, a estimulação anódica pode também diminuir a hiperatividade das áreas circundantes, seja por concorrência ou por efeito inibitório ¹⁰.

Sendo assim, ambas as polaridades são capazes de modular a atividade cortical e provocar diminuição do desconforto auditivo e da percepção do zumbido quanto à intensidade, frequência e tipo do som, conforme observado no presente estudo.

Os efeitos benéficos foram mais pronunciados na orelha direita, tanto para estimulação anódica quanto catódica. Embora a aplicação aconteça em diferentes alvos terapêuticos, estudos sugerem a partir da observação de tomografia por emissão de pósitrons (PET), hiperatividade acentuada no córtex auditivo esquerdo, dessa forma a aplicação de ETCC no córtex temporoparietal esquerdo está presente em grande parte da metodologia empregada nas pesquisas, independente da lateralidade do sintoma, se direito, esquerdo ou bilateral ²².

A percepção sonora em relação à intensidade do sintoma também mudou nos dias em que foi aplicada a ETCC *sham* ou placebo. No entanto, observa-se que não foi um valor significativamente alto quando comparado aos dias de ETCC ativa. Além disso, a mudança estava dentro da variabilidade normal encontrada nos teste-reteste, que concentra-se em alteração de 5dB para mais ou para menos na percepção sonora ²³.

Além disso, os resultados encontrados de escores altos em questionários de auto relato que mensuram o nível de ansiedade corroboram com a literatura, dado que diferentes autores mencionam que a presença do sintoma pode repercutir negativamente na vida dos pacientes, dificultando a concentração nas atividades profissionais e diárias, prejuízos no sono e no convívio social, o que em muitos casos, altera o equilíbrio emocional do sujeito podendo desencadear ou agravar estados de ansiedade e depressão^{24, 25}.

O sistema auditivo, a partir da via auditiva extralemniscal, por meio do núcleo dorsal do tálamo conecta-se diretamente com o Sistema límbico, em especial com a amígdala (núcleo lateral), estrutura que está relacionada ao controle emocional e prazer. Esta fisiologia pode explicar os componentes afetivos que acompanham o zumbido crônico, como sensibilidade e aversão ao som, depressão e ansiedade, conforme observados no caso clínico, a partir dos resultados do IDATE Traço e Estado e Inventário de Ansiedade de Beck, cujos escores foram característicos de indivíduos que apresentam altos níveis de ansiedade²¹.

A relação entre as polaridades da ETCC e a melhora do zumbido não se esgota com esta pesquisa, visto a escassez e contradição de dados relacionados na literatura. Para tanto, sugerem-se estudos posteriores que apresentem maior poder de generalização dos resultados dado uma amostra representativa. Além disso é interessante atentar para possibilidade de um marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico nas intervenções em indivíduos com zumbido, antes e após a realização da ETCC, bem como sugere-se a necessidade de acompanhamento dos sujeitos após a terapia, com o intuito de conhecer se os efeitos clínicos observados perduram ou não ao longo do tempo.

CONCLUSÕES

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua foi capaz de modular a percepção sonora em relação às características psicoacusticas do sintoma (sensação de intensidade, sensação de frequência e tipo de som), além de diminuir o desconforto auditivo provocado pelo mesmo, sendo a estimulação catódica mais eficaz na modulação do zumbido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Person OC, Féres MCLC, Barcelos CEM, Mendonça RR, Marone MR, Rapoport, PB. Zumbido: aspectos etiológicos, fisiopatológicos e descrição de um protocolo de investigação. *Arq Med ABC*. 2005; 30: 111-8.
- ² Pal N, Maire R, Stephan M, Herrmann FR, Benninger DH. Transcranial direct current stimulation for the treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled study. *Brain Stimulation*. 2015; 8(6): 1101- 1107.
- ³ Langguth B, Schecklmann M, Lehner A, Landgrebe M, Poepl TM, Kreuzer PM et al. Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2012; 15(6): 1-20.
- ⁴ Schecklmann M, Lehner A, Gollmitzer J, Schmidt E, Schlee W, Langguth B. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015; 9: 421.
- ⁵ Eggermont JJ. On the pathophysiology of tinnitus; a review and a peripheral model. *Hearing research*. 1990; 48(1): 111-123.
- ⁶ Shekhawat GS, Kobayashia K, Searchfield GD. Methodology for studying the transient effects of transcranial direct current stimulation combined with auditory residual inhibition on tinnitus. *Journal of Neuroscience Methods*. 2015a; 239: 28–33.
- ⁷ Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni FA. systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14(8): 1133-1145.
- ⁸ Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial AC stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus. *Frontiers in Psychiatry*. 2013a; 158(4): 1-7.
- ⁹ Minami SB, Oishi N, Watabe T, Uno T, Kaga K, Ogawa K. Auditory resting-state functional connectivity in tinnitus and modulation with transcranial direct current stimulation. *Acta Oto-Laryngologica*. 2015; 135(2): 1286-1292.
- ¹⁰ Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation

and transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neurology*. 2006; 13: 996–1001.

¹¹ Joos K, De Ridder D, Heyning PV, Vanneste S. Polarity Specific Suppression Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus. *Neural Plasticity*. 2014; 1-8.

¹² Garin P, Gilain C, Damme GJV, Fays K, Jamart J, Ossemann M, et al. Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *J Neurol*. 2011; 258: 1940–1948.

¹³ Forogh B, Mirshaki Z, Raissi GR, Shirazi A, Mansoori K, Ahadi T. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation for treatment of chronic subjective tinnitus: a pilot randomized controlled trial. *Neurological Sciences*. 2016; 37(2): 253-259.

¹⁴ Teismann H, Wollbrink A, Okamoto H, Schlaug G, Rudack C, Pantev C. Combining Transcranial Direct Current Stimulation and Tailor-Made Notched Music Training to Decrease Tinnitus-Related Distress – A Pilot Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): 1-11. doi:10.1371.

¹⁵ Ferreira PEA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FCA, Ganança FF. Tinnitus handicap inventory: cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2005; 17(3): 303-310.

¹⁶ Figueiredo RR, Azevedo AA, Oliveira PM. Análise da correlação entre a escala visual-análoga e o Tinnitus Handicap Inventory na avaliação de pacientes com zumbido. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2009; 75(1): 76-9.

¹⁷ Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122(2): 143-148.

¹⁸ Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. *STAI manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto: 1970.

¹⁹ Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*. 1998; 25:245-250.

²⁰ Andrade SMMS. *Neuroestimulação no Acidente Vascular Cerebral: Ensaio Clínico, duplo cego, placebo-controlado (Tese)*. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2014, 122 p

²¹ Holdefer L. *Análise da latência e amplitude dos potenciais evocados auditivos relacionados a eventos Mismatch Negativity em orelhas com e sem zumbido (Tese)*. Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, 2014, 83p.

²² Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 152–156.

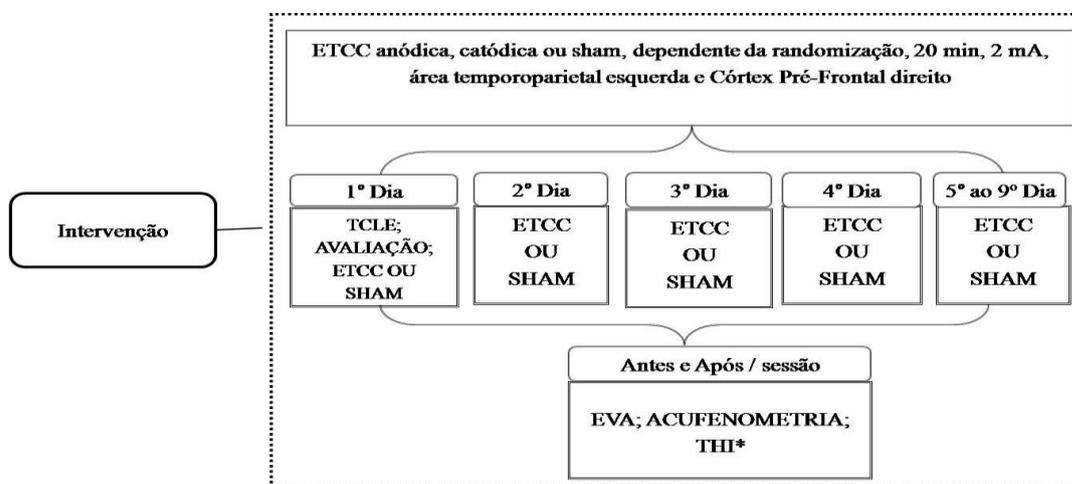
²³ Mello LA, SILVA RAM, GIL D. Test-retest variability in the pure tone audiometry: comparison between two transducers. *Audiology-Communication Research*. 2015; 20(3): 239-245.

²⁴ Granjeiro RC. Relação do incômodo do zumbido com a função das células ciliadas externas e os transtornos de ansiedade e depressão em indivíduos com limiar auditivo normal (Tese). Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, 2011, 176p.

²⁵ Mondelli MFCG, Rocha AB. Correlação entre os Achados Audiológicos e Incômodo com Zumbido. *Intl. Arch. Otorhinolaryngol*. 2011; 15(2): 172-180.

FIGURAS, QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

Figura 1. Protocolo de intervenção adotado na pesquisa



Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, foi realizada anamnese, avaliação (audiometria, imitanciometria e acufenometria), além de aplicação dos questionários de auto relato (Tinnitus Handicap Inventory – THI e Escala Visual Analógica – EVA, IDATE Traço e Estado e Inventário de Ansiedade de Beck), em seguida dado início as sessões de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC, podendo ser anódica, catódica ou *sham*, de acordo com a randomização. Antes e após a Estimulação Transcraniana durante 9 dias consecutivos foi realizada a acufenometria e aplicado a EVA, para tecer parâmetros comparativos em relação aos efeitos da técnica aplicada. No primeiro e no último dia foi aplicado o Questionário Tinnitus Handicap Inventory - THI*, IDATE Traço e Estado e Inventário de Ansiedade de Beck.

Figura 2. Resultados da Acufenometria e Escala Visual Analógica antes e após a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

ACUFENOMETRIA, EVA e ETCC																			
	1ª sessão		2ª sessão		3ª sessão		4ª sessão		5ª sessão		6ª sessão		7ª sessão		8ª sessão		9ª sessão		
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	
Intensidade	Pré	23	26	22	19	30	23	21	20	18	8	8	12	15	24	16	18	9	7
	Pós	22	21	10	8	4	13	10	14	14	12	7	7	13	12	8	11	13	10
Tipo de som	Pré	NB*			Tom puro (Cont*)														
	Pós	NB*	Tom puro (Cont*)																
Frequência do som	Pré	8KHz	8KHz 8KHz		8KHz														
	Pós		6KHz 6KHz																
EVA	Pré	8	2	6	9	2	8	2	7	7	5	9	5	9	5	9	5	9	5
	Pós																		
Polaridade da corrente	<i>Sham</i>		Catódica		Catódica	Anódica	<i>Sham</i>		Anódica	Catódica	Anódica	Anódica	<i>Sham</i>						

A figura mostra os resultados do exame de Acufenometria e do questionário de auto relato (Escala Visual Analógica – EVA) sobre o desconforto auditivo provocado pelo sintoma antes e após cada intervenção de Estimulação Transcraniana de acordo com as polaridades aplicadas (anódica, catódica ou *sham*).

CAPÍTULO III

INFLUÊNCIA DA NEUROESTIMULAÇÃO NOS PADRÕES DE ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL EM PACIENTES COM ZUMBIDO: PROTOCOLO DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO

Dayse da Silva Souza¹, Alexandre Alex Almeida¹, Daviany Oliveira Lima¹, Suellen

Marinho dos Santos Andrade², Marine Raquel Diniz da Rosa^{1*}

¹ Laboratório de Audiologia, Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, JP, Brasil.

² Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, JP, Brasil.

E-mails: dayse.s.s@hotmail.com; alexandrealmeida.psi@gmail.com;
davianylima@gmail.com; suellenandrade@gmail.com; mrdrosa@yahoo.com.br

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

RESUMO

Background: Pacientes com zumbido apresentam diferenças nos padrões de atividade elétrica cerebral quando comparados a sujeitos saudáveis. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua tem sido apresentada como promissora no tratamento do zumbido, sendo capaz de modular indiretamente a atividade neural em curso. Portanto, esse estudo trata-se de um ensaio clínico placebo controlado que objetiva relacionar os

achados de eletroencefalograma de pacientes com zumbido antes e após a estimulação, com o intuito de investigar o impacto desta na atividade elétrica cerebral.

Methods/Design: 34 voluntários que apresentam o sintoma serão alocados randomicamente em 2 grupos: o primeiro (n=17) receberá estimulação transcraniana por corrente contínua anódica na área temporoparietal esquerda e cátodo no córtex pré-frontal dorsolateral direito e o segundo grupo (n=17) corresponde ao grupo placebo-*sham*. Além disso, serão recrutados indivíduos saudáveis (n=17) para fins comparativos da atividade elétrica cerebral com e sem zumbido, totalizando 51 participantes. Para o tratamento, passarão por cinco sessões consecutivas de estimulação elétrica (20 min) ou *sham* e serão avaliados quanto a auto-percepção do sintoma, pré e pós o término das sessões, a partir do questionário *Tinnitus Handicap Inventory*, Escala Visual Analógica e a Acufenometria. Além disso, todos os voluntários realizarão o exame de Eletroencefalograma – EEG, e para os indivíduos com zumbido, o exame será feito antes e após os cinco dias de tratamento. Será realizado também o acompanhamento dos voluntários a partir da reaplicação dos questionários, realização do EEG e Acufenometria, após 1 mês do fim da terapêutica com a estimulação elétrica.

Trials registration: Clinicaltrials.gov, NCT03036137. 25 January 2017.

Keywords: Tinnitus, Electroencephalogram, Transcranial Direct Current Stimulation

Introdução

Zumbido é caracterizado pela percepção de um som na ausência de estímulo acústico. Está sendo relacionado à hiperexcitabilidade em diversas regiões corticais e subcorticais, sugerindo aumento na taxa de atividade neuronal espontânea e sincronicidade entre elas, gerando a percepção do sintoma (Schecklmann et al., 2015a).

Diversos estudos com Eletroencefalografia têm sido realizados com o intuito de entender o funcionamento da atividade elétrica cerebral de pacientes com zumbido. Os resultados estão sendo apoiados no modelo de arritmia tálamo cortical ou sincronização por perda de inibição (Pierzycki et al., 2016).

O modelo argumenta que a diminuição do *input* causada por deaferentação em virtude de perda auditiva ou alterações periféricas, leva a redução de atividade (inibição talâmica) e, portanto, a um aumento na banda de frequência delta (corresponde a ondas

lentas – 0,5-3,5 Hz, e são características de sono profundo), ao longo do eixo tonotópico (Lorenz, Müller, Schlee, Hartmann, & Weisz, 2009)

Em resposta a supressão da atividade excitatória neuronal, a atividade inibitória dos neurônios, cujo impacto é normalmente refletido como atividade alfa, é também suprimida, neste sentido, há uma redução na banda de frequência alfa (ondas rápidas – 8 a 13 Hz). Estudos sugerem que as oscilações na frequência alfa surgem de a partir de flutuações rítmicas de neurônios inibitórios (Lorenz et al., 2009; Noreña & Farley, 2013).

Como mecanismo compensatório ao aumento da inibição há uma indução da sincronização espontânea de neurônios excitatórios em regiões próximas ao eixo tonotópico. O aumento da atividade neuronal sincronizado é então refletida dentro da faixa de frequência gama. A atividade aumentada na banda de frequência gama está sendo descrita como um requisito necessário para a percepção do zumbido, dado que surge a partir da sincronização da atividade espontânea que é crucial para uma percepção coerente de determinado sintoma ou patologia (Schecklmann et al., 2015).

Relacionar esses achados de eletroencefalograma de pacientes com zumbido antes e após uma modalidade terapêutica ainda é escasso na literatura, principalmente com métodos neuromodulatórios, de forma mais específica com a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC.

A ETCC é um método ainda pouco explorado no tratamento do zumbido, no entanto vem sendo apontada como uma técnica promissora para a terapêutica do sintoma e corresponde a um meio não invasivo de modular a atividade neural, importante na modificação das alterações dos padrões excitatórios e/ou inibitórios na rede cortical auditiva que provocam a percepção subjetiva do zumbido (Shekhawat et al., 2015a; Weisz, Dohrmann & Elbert, 2007b).

Estudos examinaram a eficácia da aplicação repetida de ETCC demonstrando diminuição da intensidade e desconforto provocado pelo zumbido crônico (Joos, Ridder, Heyning & Vanneste, 2014; Shekhawat et al., 2015b). No entanto, o uso do eletroencefalograma em ensaios clínicos como marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico após a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua ainda não foi investigado em pormenor.

Para abordar as lacunas teóricas propomos realizar um ensaio clínico que objetiva não só conhecer a eficácia da ETCC na modulação da percepção do sintoma quanto a intensidade e desconforto auditivo, mas também fornecer conhecimento

eletrofisiológico na tentativa de compreender melhor os mecanismos neurais envolvidos nesta desordem.

Objetivos

Os objetivos do estudo são: (1) Investigar se há mudanças na atividade elétrica cortical de pacientes com zumbido crônico após aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; (2) analisar e comparar os efeitos da ETCC ativa e simulada quanto à melhora do zumbido; e (3) apresentar o protocolo do ensaio clínico placebo controlado.

Materiais e Métodos

Design do Estudo

O estudo é caracterizado como um ensaio clínico, duplo cego placebo-controlado, considerado um estudo experimental e longitudinal. Sujeitos com zumbido serão aleatoriamente randomizados em dois grupos: Grupo 1, (n=17): Receberá ETCC ativa na intensidade de 2 mA, com ânodo na área temporoparietal esquerda – ATE e cátodo no córtex pré-frontal dorsolateral – CPFDL; Grupo 2, (n=17): Participantes que receberão ETCC simulada.

Além disso, sujeitos que não apresentam o sintoma (n=17), serão recrutados para comparar os dados normativos do eletroencefalograma a fim de obter uma estimativa populacional das ondas do EEG, ou seja, da atividade elétrica cortical de indivíduos com e sem zumbido.

Todos os participantes que apresentam o sintoma passarão por 5 sessões diárias de neuroestimulação (excluindo fins de semana). As avaliações serão realizadas pré, pós-teste e pós 1 mês (T0, T1 e T2 respectivamente). Após 1 mês, os participantes serão convidados a retornarem para reavaliações com o intuito de verificar a presença ou não de melhora clínica após o tratamento.

Os efeitos adversos da aplicação da ETCC será investigado diariamente para conhecimento da segurança da técnica, evitando possíveis efeitos deletérios. Estudos anteriores demonstraram que a ETCC é considerada uma terapia que oferece poucos efeitos adversos e quando presentes são leves, resumindo-se a hiperemia na região sob o eletrodo, sensação de formigamento ou coceira, dores de cabeça, náuseas e insônia, no

entanto, são raros e pouco referidos pelos pacientes (Nitsche et al., 2003; Foerster, 2013; Fertoni et al., 2015).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CAAE: 61192416.9.0000.5188) e é governado de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia. Para realizar o estudo, o consentimento de cada participante será coletado. O protocolo segue todas as recomendações dos Itens do Protocolo Padrão: Declaração de Recomendações para Ensaios Intervencionistas (SPIRIT) 2013 (Chan et al., 2013).

Participantes

Estimativa do tamanho da amostra

Para definir o tamanho da amostra foram tomados como base estudos anteriores que usaram reabilitação com grupos emparelhados de estimulação não invasiva (Frank et al., 2012; Shekhawat et al., 2015b; Forogh et al., 2015). Para determinar o número de participantes em cada grupo, os cálculos foram determinados em relação à expectativa de mudança no THI por ser usualmente utilizado em estudos com ETCC em pacientes com zumbido (Pal et al., 2015).

Conforme aponta Khedr et al. (2013), a melhora significativa esperada é um alcance de 10 pontos na média, com desvio-padrão (DP) equivalente a 7 pontos. Dessa forma, um cálculo considerando como significativo o nível de $p < 0.05$ e 90% de poder sugere que seriam necessários pelo menos 24 pacientes na amostra para detectar se a diferença encontrada corresponde ao efeito da ETCC ativa ou simulada. No entanto, considerando a possibilidade de perdas amostrais ao longo do estudo (desistência, impossibilidade de continuar o tratamento), serão incluídos 10 pacientes a mais ao cálculo, correspondendo a um total de 34 participantes com zumbido.

Além disso, 17 indivíduos saudáveis também serão recrutados com o intuito de realizar o exame de eletroencefalograma e comparar os resultados da atividade elétrica cerebral com os participantes que receberão a intervenção terapêutica, totalizando 51 participantes.

Recrutamento e Critérios de Elegibilidade

A pesquisa será realizada na Clínica Escola de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa – PB. Os indivíduos que são atendidos pelo

Grupo de Estudos e Pesquisas em Audição, Equilíbrio e Zumbido – GEPAEZ da clínica escola serão selecionados a partir de uma triagem e seguindo os critérios de elegibilidade para inserção na pesquisa, sendo então direcionados para avaliação e intervenção terapêutica.

Serão selecionados participantes que atendam aos seguintes critérios de elegibilidade: 34 pacientes de ambos os sexos, idade entre 18 e 60 anos com zumbido independente da lateralidade (uni ou bilateral), limiars audiológicos dentro do padrão de normalidade (acima de 25 dBNA), que apresente o sintoma por período superior a 6 meses, cuja percepção ocorra por pelo menos cinco minutos, ocorrendo em mais de uma vez por semana, pois, de acordo com Dauman e Tyler (1992), tais características sinalizam o zumbido patológico.

Serão excluídos indivíduos que apresentem escores na Escala Visual Analógica – EVA menores que 4 pontos ($EVA < 4$), pontuação no Questionário Tinnitus Handicap Inventory – THI inferior a 30 ($THI < 30$), acrescenta-se ainda os critérios de exclusão para estimulação cortical: gravidez e /ou lactação; ter implantes eletrônicos ou objetos metálicos no corpo, incluindo implante coclear, marca-passo, placas de metais no crânio; apresentar comorbidades neurológicas e/ou orgânicas, histórico de epilepsia e/ou convulsões ou ter sido submetido à aplicação de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anteriormente ou alguma outra terapia de estimulação neurocortical

Randomização e Blindagem

A randomização dos grupos ativo e placebo será realizada na taxa de 1:1, por meio do programa de randomização online (www.radom.org), que corresponde a um gerador de números aleatórios. Dessa maneira, cada participante terá um envelope sequencial enumerado, opaco e selado, de forma que o responsável pela alocação não terá contato com os pacientes, nem com o trabalho dos demais pesquisadores envolvidos. Portanto, durante todo o período do estudo, os voluntários e os pesquisadores responsáveis permanecerão cegos quanto ao tipo de tratamento (ETCC ativa ou placebo).

A eficiência do processo de cegamento/ mascaramento será avaliado no momento da última entrevista com os avaliadores que serão questionados se acreditam que o paciente recebeu ETCC ativa ou placebo. Os pacientes também responderão no

último dia de reavaliação (após 1 mês do início do tratamento) se receberam ETCC ativa ou simulada.

Atrito e Aderência

Será considerado atrito as seguintes condições: a) duas faltas consecutivas ou até três faltas alternadas durante as sessões de tratamento; b) incapacidade de completar o seguimento do estudo e c) desenvolvimento de alguma condição incapacitante para continuidade da participação na pesquisa. Em relação às estratégias de aderência, até duas faltas não consecutivas poderão ser compensadas na semana seguinte, além disso, haverá oferta de horários flexíveis para recebimento de terapia, bem como contato direto, por meio de contato telefônico com os participantes, para confirmar as datas de avaliação e reforçar a adesão ao tratamento.

Instrumentos de Avaliação

Os pacientes com zumbido passarão por avaliação audiológica e responderão a testes de auto percepção do sintoma, descritos a seguir. O Tinnitus Handicap Inventory – THI é um questionário que avaliará o impacto do zumbido na vida diária do sujeito, classificando a interferência do sintoma na realização de atividades diárias em graus que variam de 1 a 4 (Figueiredo et al., 2009). A Escala Visual Analógica – EVA será utilizada para determinar o incômodo provocado pelo zumbido, quantificando-o em uma escala de 0 a 10.

Pesquisas têm demonstrado a estreita relação entre zumbido, ansiedade e quadros de depressão, uma vez que a presença do sintoma pode alterar o equilíbrio emocional do sujeito podendo desencadear ou agravar componentes afetivos que acompanham o zumbido crônico, como sensibilidade e aversão ao som, depressão e ansiedade (Granjeiro, 2011; Mondelli e Rocha, 2011). Dessa maneira, será avaliado por meio de questionários de auto relato a possível presença de ansiedade e depressão nos participantes do estudo, através do Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE), Inventário de Ansiedade de Beck e Inventário de Depressão de Beck.

O IDATE será realizado para medir dois conceitos de ansiedade: estado de ansiedade (A-estado) e traço de ansiedade (A-traço), cujos escores totais variam de 20 a 80 pontos para cada escala, sabendo que escores maiores que 40 pontos são

característicos de indivíduos que tendem a apresentar ansiedade (Spielberger et al., 1970; Biaggio e Natalício, 1977).

O Inventário de Ansiedade de Beck descreverá a possível presença da sintomatologia comum em quadros de ansiedade, cuja somatória das respostas poderá variar de 0 a 63, classificando a intensidade da ansiedade nos seguintes níveis: 0-10 mínimo; 11-19 leve; 20-30 moderado e 31-63 grave (Beck et al., 1996).

O Inventário de Depressão de Beck quantificará, se presente, a severidade de episódios depressivos em: 0-13 depressão mínima, 14-19 depressão leve, 20-28 depressão moderada e 29-63 depressão severa (Beck et al., 1991; Gorenstein e Andrade, 1998).

Para avaliar as características psicoacústicas do sintoma será realizado o exame de Acufenometria com o intuito de definir os parâmetros de frequência e intensidade, portanto, será pesquisado o *pitch* (sensação de frequência sonora) e o *loudness* (sensação de intensidade sonora) do zumbido.

Avaliação Eletrofisiológica – Eletroencefalograma (EEG)

As ondas cerebrais serão adquiridas empregando um instrumento *BrainVision actiCHamp*, colocando 32 eletrodos de superfície que serão fixados de acordo com o Sistema Internacional 10-20. Serão monitoradas as regiões pré-frontal, frontal, parietal, temporal e occipital, sempre bilaterais. O EEG será realizado na condição de silêncio nos estados de olhos abertos e olhos fechados, durante cinco minutos cada, totalizando 10 minutos de monitoramento para cada voluntário.

Intervenção

Os pacientes receberão Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua com eletrodos posicionados na área temporoparietal esquerda – ATE e no córtex pré-frontal dorsolateral direito – CPDLLD (ânodo na região entre C3 e T5 e cátodo posicionado sobre Fp2), de acordo com o Sistema Internacional 10-20 da Eletroencefalografia. Será utilizado o neuroestimulador desenvolvido pela *Transcranial Technologies*, denominado de *TCT- Research*.

O protocolo adotado para a intervenção foi baseado em estudos padronizados que obtiveram resultados favoráveis em diversos países (Fregni et al., 2006; Forogh et al., 2015). Dessa maneira, os indivíduos dos grupos ativos passarão por cinco sessões

consecutivas de ETCC anódica, durante 20 min de estimulação, com intensidade da corrente de 2 mA. Os eletrodos serão envoltos por esponjas (5x7 cm) embebidas por soro fisiológico (NaCl 0,9%).

O grupo placebo receberá o mesmo protocolo de neuroestimulação, no entanto o aparelho irá parar de emitir a corrente elétrica após 30 segundos do início da estimulação, assim, os indivíduos sentirão os mesmos efeitos (sensação de formigamento e leve coceira) da estimulação ativa, mas não terá o efeito clínico devido ao breve período de tempo de apresentação do estímulo. Posteriormente, o grupo placebo receberá o tratamento, de acordo com os princípios éticos.

Passo a Passo dos Procedimentos de coleta de dados

Após o recrutamento, os voluntários que aceitarem participar do estudo assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Os mesmos já terão passado por avaliação audiológica (audiometria tonal, vocal e imitanciometria), uma vez que estão sendo atendidos pelo GEPAEZ, anteriormente mencionado.

No primeiro encontro será realizada anamnese sobre a percepção auditiva em relação ao zumbido, o exame de Acufenometria que avaliará a sensação de frequência e intensidade sonora do sintoma, além dos questionários de auto relato (EVA, THI, IDATE Traço e Estado, Inventário de Ansiedade de Beck e Inventário de Depressão de Beck), anteriormente descritos.

Após a aplicação dos questionários e da realização da Acufenometria, os voluntários serão submetidos ao exame de Eletroencefalografia e posteriormente dado início a primeira sessão de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC nos grupos 1 e 2).

O tratamento consistirá na aplicação da técnica por 5 dias consecutivos, excluindo os finais de semana. No quinto dia, serão reaplicados todos os questionários de auto relato mencionados acima e novamente realizado o Eletroencefalograma, para fins comparativos da atividade elétrica cortical, antes e após a intervenção.

A Acufenometria e a aplicação da Escala visual Analógica permitirá a monitoração do tratamento, uma vez que serão realizados diariamente antes e após cada intervenção com a ETCC (1 a 5 dias).

Será realizado também o acompanhamento dos voluntários a partir da reaplicação dos questionários e realização da Acufenometria e EEG após 1 mês do fim

da terapêutica com a estimulação elétrica. Em seguida será revelado quais os indivíduos que faziam parte do grupo placebo, ofertando a estes o tratamento convencional de ETCC ativa.

Análise estatística

Todas as análises serão realizadas por intenção de tratar, por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS e a significância estatística será estipulada em 5% ($p \leq 0,05$).

Portanto, será realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão), para descrever as características clínicas e sociodemográficas da amostra. Os grupos serão comparados usando o teste *t de Student*, para variáveis contínuas, ou qui-quadrado, para variáveis categóricas. Para a comparação entre e dentro os grupos será realizado o teste ANOVA *split-plot*.

Discussão e Antecipação de Resultados

O zumbido vem sendo considerado um problema de saúde pública de origem multifatorial e avaliado como um sintoma difícil de ser tratado tendo em vista que não existe atualmente nenhum tratamento padrão-ouro, ou seja, nenhuma forma de intervenção reuniu evidências suficientes para ser nomeada a melhor opção.

Contudo, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua pode ser uma alternativa valiosa e eficaz, uma vez que vem ganhando destaque em função da simplicidade na aplicação, segurança, baixo custo e resultados satisfatórios em relação à supressão e/ou diminuição do desconforto causado pelo zumbido (Joos et al., 2014; Shekhawat et al., 2015b).

O objetivo principal do estudo é determinar se a ETCC é capaz não só de provocar ganhos na diminuição do desconforto, intensidade e frequência do aparecimento do zumbido, mas também se a mesma é capaz de modular a atividade elétrica cerebral dos pacientes. Embora alguns estudos com estimulação não invasiva tenham abordado a técnica como alternativa de tratamento, o uso de um marcador neurofisiológico de intervenção, bem como o acompanhamento dos pacientes pode representar um avanço no tratamento.

Alguns trabalhos foram publicados para explorar o papel clínico que a ETCC desempenha, contudo há diferentes protocolos adotados. Partindo dessa problemática, os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre ETCC e zumbido com o intuito de observar o valor terapêutico e identificar a combinação de parâmetros de estimulação mais eficazes (Souza et al., 2016).

Foi encontrado um total de 47 estudos com resultados diferentes em relação à aplicação da ETCC, porém observou-se maior predominância de efeitos positivos e presença de alívio do sintoma quando há uma combinação dos seguintes parâmetros: ETCC anódica na Área Temporoparietal Esquerda – ATE ou do Córtex Pré Frontal Dorsolateral bilateral- CPF DL (com ânodo a direita e cátodo a esquerda), 5 sessões, aplicação de 20 minutos com uma corrente de 2 mA de intensidade.

No presente estudo, reunimos os parâmetros que surtiram mais efeitos positivos, abrangendo as duas áreas de maior aplicação (ATE e CPF DL), bem como o tempo de estimulação, número de sessões e intensidade da corrente elétrica. Em geral, os pontos fortes do nosso estudo incluem: 1) propor uma intervenção que reúna os parâmetros mais eficazes descritos na literatura; 2) Fornecer subsídios para se conhecer melhor os mecanismos neurais envolvidos na fisiopatologia do sintoma, a partir do uso de um marcador eletrofisiológico; 3) realizar um acompanhamento longitudinal da terapia, medindo potenciais benefícios neuroplásticos; 4) Realizar uma reabilitação que é fácil, de baixo custo, segura e viável.

Os ensaios clínicos randomizados representam o padrão-ouro para a avaliação da eficácia terapêutica, portanto, espera-se que o protocolo atual forneça informações robustas sobre o efeito da ETCC, uma vez que reunirá avaliação subjetiva e objetiva. Até o momento, os estudos com Eletroencefalograma e Zumbido descrevem os padrões de atividade elétrica nessa população, mas não abordaram o exame como marcador fisiológico do benefício terapêutico após a realização da ETCC, assim, esse estudo abordará resultados que não foram amplamente discutidos em estudos de intervenção anteriores investigando zumbido.

Status de Avaliação: Recrutamento e intervenções estão em andamento.

Contribuições dos autores

DSS, SMSA e MRDR lideraram o projeto e a implementação desta pesquisa.

DSS, AAA e DOL conduziram a pesquisa (condução prática dos experimentos e dados).
Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Declaração de conflito de interesse

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

REFERÊNCIAS

- Ashton, H., Reid, K., Marsh, R., Johnson, I., Alter, K., & Griffiths, T. (2007). High frequency localised “hot spots” in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neuroscience letters*, 426(1), 23-28.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-8.
- Biaggio, A. M. B., Natalício, L., & Spielberger, C. D. (1977). Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arquivos Brasileiros de Psicologia Aplicada*, 29(3), 31-44.
- Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., Altman, D. G., Laupacis, A., Gøtzsche, P. C., Krleža-Jerić, K., ... & Doré, C. J. (2013). SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of internal medicine*, 158(3), 200-207.
- Dauman, R., & Tyler, R.S. (1992). Some considerations on the classification of tinnitus. Proceedings of the Fourth International Tinnitus Seminar. Bordeaux, France: Kugler.
- Granjeiro, R. C. (2011). *Relação do incômodo do zumbido com a função das células ciliadas externas e os transtornos de ansiedade e depressão em indivíduos com limiar auditivo normal*. (Tese, Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde). Disponível em <http://repositorio.unb.br/handle/10482/10413>.
- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181-2188.
- Figueiredo, R.R., Azevedo, A.A., & Oliveira, P.M. (2009). Análise da correlação entre a escala visual-análoga e o Tinnitus Handicap Inventory na avaliação de pacientes com zumbido. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 75(1), 76-9.
- Foerster, A.S. (2013). *Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada à Prática Mental: Efeitos Dependentes dos Parâmetros da Estimulação sobre o Aprendizado Motor de Indivíduos Saudáveis*. (Dissertação, Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco). Disponível em https://www.ufpe.br/ppgfisioterapia/images/documentos/asf_dissertao.pdf.
- Frank, E., Schecklmann, M., Landgrebe, M., Burger, J., Kreuzer, P., Poepl, T. B., ... Langguth, B. (2012). Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *Journal of neurology*, 259(2), 327-333.
- Gorenstein, C., & Andrade, L. H. S. G. (1998). Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*, 25(5), 245-50.
- Joos, K., De Ridder, D., Heyning, P.V., & Vanneste, S. (2014). Polarity Specific Suppression Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus. *Neural Plasticity*, 1-8. doi: 10.1155/2014/930860.

- Moazami-Goudarzi, M., Michels, L., Weisz, N., & Jeanmonod, D. (2010). Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC neuroscience*, *11*(1), 1.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, *114*(11), 2220-2222.
- Pal, N., Maire, R., Stephan, M., Herrmann, F.R., & Benninger, D.H. (2015). Transcranial direct current stimulation for the treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled study. *Brain Stimulation*, doi: 10.1016/j.brs.2015.06.014.
- Pawlak-Osinska, K., Kazmierczak, W., Kazmierczak, H., Wierzchowska, M., & Matuszewska, I. (2013). Cortical activity in tinnitus patients and its modification by phonostimulation. *CLINICS*, *68*(4), 511-515.
- Pierzycki, R. H., McNamara, A. J., Hoare, D. J., & Hall, D. A. (2016). Whole scalp resting state EEG of oscillatory brain activity shows no parametric relationship with psychoacoustic and psychosocial assessment of tinnitus: A repeated measures study. *Hearing Research*, *331*, 101-108.
- Shekhawat, G.S., Kobayashia, K., & Searchfield, G.D. (2015a) Methodology for studying the transient effects of transcranial direct current stimulation combined with auditory residual inhibition on tinnitus. *Journal of Neuroscience Methods*, *239*, 28–33. doi: 10.1016.
- Shekhawat, G.S., Sundram, F., Bikson, M., Truong, D., De Ridder, D., Stinear, C.M., ... Searchfield, G.D. (2015b). Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1-11. doi: 10.1177/1545968315595286.
- Spielberger, C. D. (1970). STAI manual for the state-trait anxiety inventory. Self-Evaluation Questionnaire, 1-24.*
- Ortmann, M., Müller, N., Schlee, W., & Weisz, N. (2011). Rapid increases of gamma power in the auditory cortex following noise trauma in humans. *European Journal of Neuroscience*, *33*(3), 568-575.
- Van der Loo, E., Gais, S., Congedo, M., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T.,... De Ridder, D. (2009). Tinnitus Intensity Dependent Gamma Oscillations of the Contralateral Auditory Cortex. *PLoS ONE*, *4*(10): e7396. doi:10.1371/journal.pone.0007396.
- Weisz, N., Müller, S., Schlee, W., Dohrmann, K., Hartmann, T., & Elbert, T. (2007a). The neural code of auditory phantom perception. *The Journal of Neuroscience*, *27*(6), 1479-1484.

CAPÍTULO IV

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA INDUZ MUDANÇAS NA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE PACIENTES COM ZUMBIDO

Transcranial Direct Current Stimulation Induces Changes in the Cortical Electrical Activity of Patients with Tinnitus

Dayse da Silva Souza¹; Alexandre Alex Almeida²; Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade³; Daniel Gomes da Silva Machado⁴; Marine Raquel Diniz da Rosa³

¹Fonoaudióloga, mestranda no Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

²Graduando em Psicologia pela Faculdade Mauricio de Nassau – PB e integrante do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Audição, Equilíbrio e Zumbido – GEPAEZ, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

³Docentes do Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

⁴Educador Físico, Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN.

E-mails: dayse.s.s@hotmail.com; alexandrealmeida.psi@gmail.com; suellenandrade@gmail.com; mrdrosa@yahoo.com.br

Trabalho realizado na Clínica Escola de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba- (UFPB)- João Pessoa-PB, Brasil.

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

RESUMO

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC tem sido eficaz no tratamento do zumbido, com melhora clínica observada em dados comportamentais. O presente estudo teve o objetivo de investigar se a ETCC é eficaz no tratamento do zumbido e se modula a atividade elétrica cortical de indivíduos que apresentam o sintoma. Foi realizado um ensaio clínico, duplo cego, placebo-controlado, com 22 voluntários que apresentam zumbido, alocados randomicamente em 2 grupos: (n=11) recebeu ETCC anódica na área temporoparietal esquerda e cátodo no córtex pré-frontal dorsolateral direito e o segundo grupo (n=11) corresponde ao grupo placebo. Além disso, foram recrutados indivíduos saudáveis (n=11) para fins comparativos da atividade elétrica cerebral com e sem zumbido, totalizando 33 participantes. Todos os voluntários realizaram o exame de Eletroencefalograma, e para os indivíduos com zumbido, o exame foi feito antes e após a ETCC. Para o tratamento, passaram por cinco sessões consecutivas de ETCC (20 min) ou *sham* e foram avaliados quanto ao incômodo provocado pelo sintoma a partir da Escala Visual Analógica- EVA. Foram encontradas mudanças na atividade oscilatória nas bandas de frequência Beta e Teta, na condição de olhos abertos, e em Alfa quando estavam de olhos fechados, após ETCC, para o grupo experimental em relação ao placebo e controle. As mudanças na apresentação das bandas de frequência ocorreram nas regiões frontais, temporoparietais e límbicas, acompanhadas de diminuição do incômodo provocado pelo zumbido no grupo ativo, enquanto o placebo não obteve melhora. Conclui-se que a ETCC foi capaz de modular a atividade elétrica cortical de indivíduos com zumbido, com efeitos positivos no desconforto auditivo/incômodo provocado pelo sintoma.

Palavras- chaves: Zumbido; Eletroencefalograma; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Neuromodulação.

ABSTRACT

Transcranial Direct Current Stimulation - tDCS has been effective in the treatment of tinnitus with clinical improvement observed in behavioral data. The present study's objective is to investigate whether tDCS is effective in the treatment of tinnitus and modulates the cortical

electrical activity of individuals presenting the symptom. A double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with 22 volunteers with tinnitus randomly assigned to 2 groups: (n = 11) received anodic tDCS in the left temporoparietal area, cathode in the right dorsolateral prefrontal cortex, and the second Group (n = 11) corresponds to the placebo group. In addition, healthy individuals (n = 11) were recruited for comparative purposes of brain electrical activity, with and without tinnitus, totaling 33 participants. All volunteers underwent electroencephalogram examination, and for individuals with tinnitus, the examination was done before and after tDCS. For the treatment, the participants went through five consecutive sessions of tDCS (20 min) or Sham, and they were evaluated for auditory discomfort from the Visual Analogue - VAS. Changes in oscillatory activity were found in the Beta and Theta frequency bands in the open-eye condition, and in Alpha when they were blindfolded, and after tDCS for the experimental group over placebo and control. Changes in frequency bands occurred in frontal, parietal and temporal regions, accompanied by a decrease in auditory discomfort in the active group, while placebo-controlled group did not improve. It is concluded that the tDCS could modulate the oscillatory electrical activity of individuals with tinnitus with positive effects on the auditory discomfort caused by the symptom.

Keywords: Tinnitus; Electroencephalogram; Transcranial Direct Current Stimulation; Neuromodulation

INTRODUÇÃO

Zumbido é considerado uma percepção interna de um som, na ausência de estímulo externo, que surge em resposta a modificações estruturais e/ou funcionais envolvendo estruturas corticais e subcorticais (ZOBAY et al., 2015). Neste sentido, não é resultado somente de uma atividade periférica anormal, mas envolve uma alteração na rede neural, uma vez que segundo Adjamian et al. (2014) anormalidades periféricas podem ser responsáveis pela percepção do zumbido, mas não por sua manutenção.

O mecanismo de geração do sintoma normalmente é explicado por processos de deafferentação após perda auditiva, visto que após disfunção coclear ou redução do estímulo periférico pode ocorrer excitação nas estruturas centrais por um mecanismo de compensação, com o intuito de manter a homeostase nos processos excitatórios e inibitórios (GRANJEIRO, 2011; HOLDEFER, 2014).

Aliada a hiperatividade, há também o aumento da atividade de disparo neural, ou seja, um aumento da sincronia neural no córtex auditivo na origem do zumbido. Em sujeitos normais, os neurônios produzem descargas elétricas assíncronas na ausência de um estímulo, no entanto, a presença do mesmo gera descargas uniformes. A sincronicidade neural é apontada como possível mecanismo fisiológico do zumbido (NOREÑA; FARLEY, 2013).

Esses processos são explicados nos estudos a partir do modelo de arritmia tálamo-cortical descrito por Llinás et al. (1999), o qual propõe que a partir da diminuição dos sinais de entrada, as áreas adjacentes emanam baixa frequência, ondas delta 0,5-3,5 Hz e teta 4 a 7,5 Hz, independente do *input* externo.

O impacto postulado do modelo é que a partir da inibição há um aumento na atividade nas bordas da área afetada - efeito de borda, e este gera um aumento da oscilação nas ondas de alta frequência, beta 12,5-30 Hz e gama 30-60 Hz (PIERZYCKI et al., 2016). Os efeitos de uma interação tálamo-cortical anormal podem ser analisados a nível cortical por meio de Eletroencefalografia (EEG) e Magnetoencefalografia (MOAZAMI-GOUDARZI et al., 2010).

Em virtude desse componente central do zumbido, as técnicas de neuromodulação têm ganhado destaque no tratamento do sintoma, aliadas, em alguns estudos, com um marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico (SCHECKLMANN et al., 2015). A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC é uma técnica neuromodulatória que vem apresentado resultados positivos em relação à diminuição e/ou supressão do zumbido e do incômodo provocado pelo mesmo (JOOS et al, 2014).

Recentemente, o foco dos estudos tem sido conduzir experimentos que investiguem o potencial efeito da ETCC de única sessão comparada a múltiplas e seus efeitos a curto e longo prazo, a partir de ensaios clínicos placebo-controlado (HYVÄRINEN; MÄKITIE; AARNISALO, 2016). SHEKHAWAT et al. (2016) demonstraram que a estimulação com ETCC no córtex pré frontal dorsolateral direito e na área temporoparietal esquerda são igualmente eficazes para proporcionar alívio do zumbido e diminuição da intensidade do sintoma.

Estudo conduzido por Hyvärinen, Mäkitie, Aarnisalo (2016) revelou que até mesmo a administração domiciliar da ETCC produz resultados positivos na qualidade de vida de pacientes com zumbido, medido a partir do questionário *Tinnitus Handicap Inventory* – THI.

De forma geral, o mecanismo de atuação da ETCC está relacionado à indução de modificações nos padrões excitatórios e/ou inibitórios descritos na fisiopatologia do zumbido, modulando indiretamente a atividade neuronal espontânea a partir de uma corrente elétrica de baixa intensidade (0,5-2mA) (WEISZ; DOHRMANN, ELBERT, 2007; BRUNONI, 2014).

Variáveis comportamentais têm sido verificadas antes e após a aplicação da ETCC, com o intuito de conhecer o potencial terapêutico para indivíduos com zumbido (FOROGH et al., 2015; PAL et al., 2015). Levando em consideração o mecanismo de atuação da ETCC nos processos neurais, estudos com Eletroencefalograma podem se apresentar como um método em potencial na evolução do conhecimento sobre os construtos subjacentes a essa desordem e

na busca de resultados fisiológicos que possam evidenciar a melhora terapêutica proporcionada pela Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

Portanto, o objetivo do presente estudo é identificar se a ETCC foi capaz de reduzir o incômodo provocado pelo zumbido e investigar se a técnica induz mudanças nos padrões oscilatórios corticais.

MATERIAL E MÉTODOS

Sujeitos e Procedimentos do Estudo

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico placebo controlado, para o qual foram incluídos pacientes com zumbido crônico, independente da lateralidade do sintoma, atendidos pelo Grupo de Estudo e Pesquisas em Audição, Equilíbrio e Zumbido, da Universidade Federal da Paraíba – Brasil.

Participaram 22 sujeitos com zumbido, os quais foram aleatoriamente randomizados em dois grupos: Grupo 1 (n=11) receberam ETCC ativa com ânodo na área temporoparietal esquerda (ATE) e cátodo no córtex pré frontal dorsolateral direito (CPF DL) e o Grupo 2 (n=11) que recebeu ETCC *sham* ou placebo. Além disso, foram recrutados indivíduos saudáveis (n=11) para fins comparativos da atividade elétrica cortical em relação aos sujeitos com zumbido, totalizando 33 participantes.

Foram selecionados indivíduos que não apresentavam comorbidades neurológicas e/ou orgânicas, histórico de epilepsia e/ou convulsões, que apresentassem limiares auditivos dentro do padrão de normalidade e que não tivessem sido submetidos à aplicação de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anteriormente ou alguma outra terapia de estimulação neurocortical.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisas sob o número do Parecer 1.918.362 e registrado na *Clinicaltrials* - NCT03036137. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE respeitando as normas éticas da Resolução 466/12.

Após a assinatura do TCLE, os voluntários foram submetidos ao exame de Eletroencefalografia e posteriormente, dado início a primeira sessão de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC nos grupos 1 e 2). Após o término do tratamento (5º dia), os dados do EGG foram novamente coletados com os pacientes. Além disso, os mesmos foram questionados quanto ao incômodo provocado pelo sintoma por meio da Escala Visual Analógica pré e pós-intervenção (1º e 5º dia). Os parâmetros da Eletroencefalografia e da ETCC serão descritos a seguir.

Protocolo de ETCC

Para realização da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, o escalpo dos participantes dos Grupos 1 e 2 foram inspecionados, com o intuito de identificar a presença de possíveis alterações (irritação, cortes ou leões) que pudessem inviabilizar a aplicação da técnica. Posteriormente, os eletrodos foram envoltos por esponjas (5x7 cm) embebidas por soro fisiológico (NaCl 0,9%) e posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20 da Eletroencefalografia com ânodo na área temporoparietal esquerda- ATE - entre C3 e T5, e cátodo no córtex pré frontal dorsolateral direito- CPFDL, posicionado sobre Fp2.

Dessa maneira, os pacientes com zumbido passaram por cinco sessões consecutivas de ETCC anódica, durante 20 min de estimulação, com intensidade da corrente de 2 mA, a partir do neuroestimulador desenvolvido pela *Transcranial Technologies*, denominado de *TCT-Research*. O grupo placebo recebeu o mesmo protocolo de neuroestimulação, no entanto o aparelho parou de emitir a corrente elétrica após 30 segundos do início da estimulação.

Aquisição e Processamento dos dados do Eletroencefalograma

A atividade elétrica cerebral foi adquirida por meio do EEG, utilizando o equipamento *BrainVision actiCHamp*, fixando 32 eletrodos ativos de Ag –AgCl, posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20. Foram monitoradas as regiões frontal, parietal, temporal e occipital (Fz, F3, F7, FT9, FC5, FC1, C3, T7, TP9, CP5, CP1, Pz, P3, P7, O1, Oz, O2, P4, P8, TP10, CP6, CP2, Cz, C4, T8, FT10, FC6, FC2, F4, F8, Fp2), na condição de silêncio: cinco minutos de olhos abertos e cinco minutos de olhos fechados, totalizando 10 minutos de monitoramento para cada voluntário. No entanto, os pacientes com zumbido tiveram registro pré e pós-intervenção (1º e 5º dia), com total de 20 minutos de coleta para cada paciente. O registro só foi iniciado quando todos os eletrodos atingiram a impedância inferior a 10 kΩ.

Os dados foram processados utilizando o *Brain Vision Analyzer (Brain Products, Muchen, Alemanha)*. Inicialmente, foram aplicados os filtros *Low cutoff* de 0,1Hz e *High cutoff* em 70 Hz, bem como o *Notch* habilitado na frequência de 60Hz. Os dados foram também inspecionados quanto à presença de artefatos, os quais foram devidamente removidos. A Análise de Componentes (ICA) também foi aplicada para remover piscadas oculares. Além disso, os dados foram referenciados utilizando os eletrodos TP9 e TP10 e receberam uma nova taxa de amostragem de 256Hz. Após a fase de processamento inicial, todos os dados foram segmentados em fragmentos iguais de 2 segundos, que foram exportados para análises posteriores no software sLORETA, fornecido pelo Instituto KEY para a pesquisa cérebro- mente (Pascual-Marqui, 2002). (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta>).

Localização da fonte de atividade EEG – sLORETA

A tomografia cerebral eletromagnética padrão de baixa resolução (sLORETA) foi utilizada para estimar as fontes elétricas intracerebrais que geraram a atividade que foi registrada no EEG. A partir do *software* sLORETA pode-se inferir a localização tridimensional dos potenciais pós-sinápticos altamente sincronizados e captados pelo EEG. É baseado em um volume cerebral probabilístico, conforme definido pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI), que foi digitado a partir de ressonância magnética em uma resolução de 5–mm. O sLORETA calcula a atividade neuronal elétrica como densidade da corrente e está restrito à matéria cinzenta cortical e ao hipocampo, cujo espaço da solução do software consiste em 6.239 voxels (tamanho de voxel: 5 x 5 x 5). Assim, as imagens geradas no sLORETA representam a atividade elétrica padronizada em cada voxel e a magnitude exata da densidade de corrente estimada. A topografia anatômica com a informação das áreas de Broadman é também relatada, usando as coordenadas do MNI com correção para Talairach.

No presente estudo, os dados corrigidos e livres de artefatos foram segmentados e exportados, com uma quantidade mínima de 67 segmentos, os quais foram utilizados para calcular o “espectro-cruzado” no sLORETA para cada sujeito, nas bandas de frequência: delta (1,5 – 6 Hz), teta (6,5 – 8 Hz), alfa-1 (8,5 – 10Hz), alfa-2 (10,5 – 12Hz), beta-1 (12,5 – 18Hz), beta-2 (18,5 – 21Hz), beta-3 (21,5 – 30 Hz) e potência total. O espectro cruzado de cada sujeito, a partir da matriz de transformação sLoreta, é transformado nos arquivos com distribuição cortical tridimensional dos geradores elétricos neuronais.

Foram comparadas as atividades elétricas cerebrais dos pacientes (grupo ativo vs placebo), pré e pós intervenção, nas condições de olhos abertos e fechado, através do teste t pareado no sLORETA, com o intuito de analisar as mudanças ocorridas na densidade da corrente em cada voxel, os quais foram considerados significativos quando os valores encontrados excederam o $L_{crítico}$ para um $P < 0,05$. Mapas estatísticos foram mostrados com os valores de t para cada um dos voxels.

Análise estatística

Após a observação dos resultados obtidos no sLORETA foi realizado estatística inferencial, utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS 24, selecionando 12 eletrodos das regiões frontais, temporais e parietais, onde foram observadas as alterações significativas na apresentação das bandas de frequência, conforme serão descritos nos resultados.

Portanto, após a segmentação dos dados no Analyzer, foi aplicada a Transformada Rápida de Fourier para o cálculo da potência das diferentes bandas de frequência: delta, teta,

alfa, beta e gama, as quais foram exportadas para cada condição do estudo (pré e pós-intervenção, olhos abertos e fechados), no entanto para serem comparadas em relação aos três grupos do estudo: ativo, placebo e controle.

Os dados obtidos na captação do EGG dos 12 eletrodos selecionados (F3, F4, F7, F8, C3, C4, CP5, CP6, T7, T8, P7, P8) foram testados quanto à normalidade, por meio do teste Shapiro-Wilk, Análise de Histograma e Diagrama Caules e Folhas.

Observou-se que os mesmos não apresentaram uma distribuição normal, sendo, pois, adotadas estatísticas não-paramétricas para a análise. Foi realizado o teste de *Kruskal Wallis* para identificar se os grupos diferiam entre si nas variáveis pré e pós-tratamento em relação aos eletrodos e as bandas de frequência adotadas, nas condições de olhos abertos e fechados.

Ao encontrar diferenças significativas entre os grupos, adotando um valor de $p < 0.05$, realizou-se o *post hoc de Mann-Whitney*, alternativa não paramétrica do Teste t para amostras independentes. A partir dele, foi possível identificar qual dos grupos diferia dos demais para a variável testada.

Para o dado de melhora clínica, foi repetido o procedimento de testagem da normalidade, uma vez confirmada a normalidade dos dados, foi empregada estatística paramétrica, por meio de comparações pareadas com o Teste t de *Student*, comparando os grupos ativo e placebo em relação aos valores da Escala Visual Analógica pré e pós tratamento.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 33 voluntários de ambos os sexos, com idade média de 44,8 anos. A Tabela 3 sintetiza as características principais para cada grupo estudado.

Tabela 3. Descrição da Amostra

	Grupos 1, 2 e 3		
	1	2	3
Idade (média)	43,64	51,91	39,09
Sexo (M / F)	2 / 9	6 / 5	4 / 7
Lateralidade do zumbido (D / E / B)	4 / 5 / 2	2 / 4 / 5	-
Tempo de zumbido (média)	6,9	5,7	-

Grupo 1 = Ativo, 2 = Placebo, 3 = Controle. Tabela com dados descritivos da amostra: M= Masculino, F= Feminino; D= Orelha Direita, E = Orelha Esquerda, B = Bilateral. A tabela mostra a distribuição das variáveis que caracterizam os grupos separadamente.

Foram realizadas estatísticas descritivas das variáveis: idade, sexo, lateralidade e tempo do zumbido, utilizando o teste qui-quadrado e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, ou seja, nestes construtos a amostra foi homogênea, conforme observado na **Tabela 4**.

Tabela 4. Estatística descritiva das variáveis sexo, idade, lateralidade e tempo do zumbido

	Comparativo entre 1, 2 e 3	
	<i>Qui quadrado</i>	Significância ($p < 0,05$)
Idade	2,144	0,337
Sexo	3,143	0,208
Lateralidade do zumbido	2,063	0,347
Tempo de zumbido	2,075	0,359

Grupo 1 = Ativo, 2 = Placebo, 3 = Controle. A tabela expõe que os grupos não diferem entre si, com valor de $p > 0,05$.

sLORETA

Ao comparar o grupo ativo com o placebo antes da intervenção com ETCC, na condição de olhos abertos, não houve diferença significativa em nenhuma das bandas de frequência: delta ($t=3,077$), teta ($t=1,343$), alfa-1 ($t=1,987$), alfa-2 ($t=1,697$), beta-1 ($t=1,354$), beta-2 ($t=1,302$), beta-3 ($t=0,532$) e potência total ($t=1,370$), dado o valor de t para o $L_{crítico}$ ($p < 0,05$) = -3,156 (Placebo x Ativo) ou 3,151 (Ativo x Placebo).

Resultado semelhante também foi observado na condição de olhos fechados antes do tratamento, em que também não foi encontrada diferença significativa nas bandas de frequência nos grupos testados (1 e 2), cujos valores de t não atingiram o $L_{crítico}$ ($p < 0,05$) = -2,956 (Placebo x Ativo) ou 2,972 (Ativo x Placebo), para todas as bandas: delta ($t=1,450$), teta ($t= 2,455$), alfa-1 ($t=2,433$), alfa-2 ($t=2,181$), beta-1 ($t=0,730$), beta-2 ($t=0,662$), beta-3 ($t=0,313$) e potência total ($t=0,896$).

Portanto, na condição de base os grupos ativo e placebo não diferiram ao serem comparados pré-terapia com olhos abertos e fechados, indicativo de homogeneidade na amostra.

No entanto, após a intervenção com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, os grupos diferiram entre si. Em relação ao grupo experimental houve diferença significativa quando comparado ao placebo, pós ETCC, na condição de olhos abertos, para as bandas de frequência Teta ($t = 0,876$) e Beta 1 ($t = 0,821$), cujos valores de t atingiram o

Lcrítico de significância de ($P < 0,05$) = -0.820, conforme indicam as Figuras (1 e 2) e Tabelas (1 e 2).

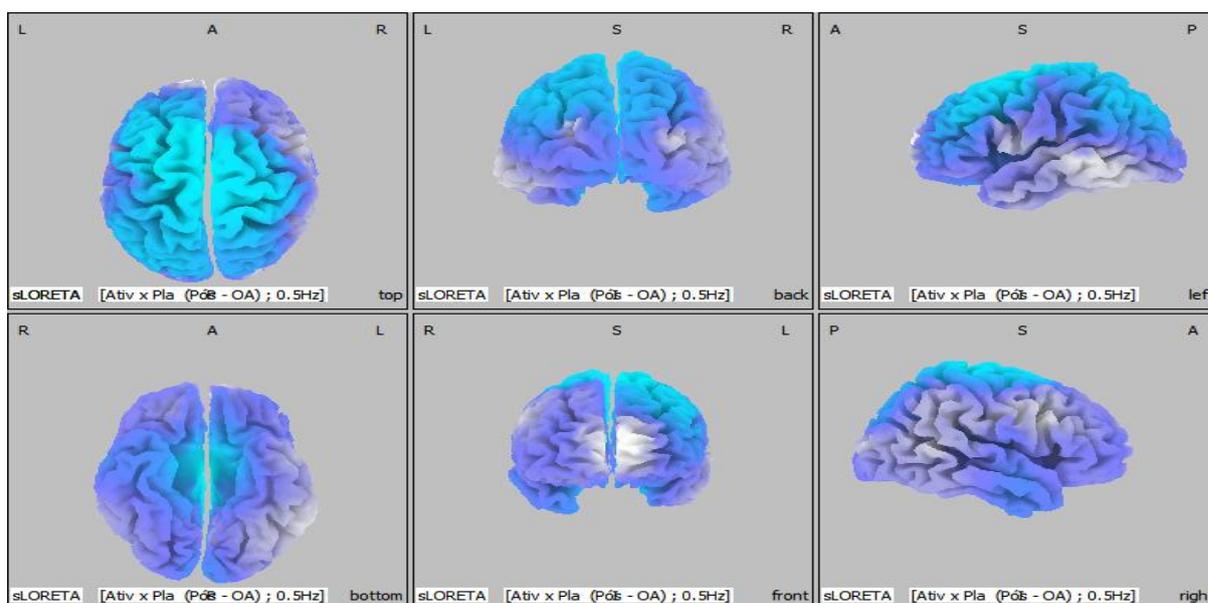
A **Tabela 1** expõe os principais voxels que atingiram o limiar de significância estatística para Teta, bem como a localização dentro das coordenadas MNI. Ao todo foram 804 voxels, distribuídos no lobo límbico, frontal e parietal. Didaticamente, foram citadas as áreas de Broadman e as estruturas dentro de cada lobo que sofreram modificação na apresentação da banda teta, após ETCC. No entanto, foram selecionadas algumas coordenadas, dentro de cada estrutura.

Tabela 1. Áreas cerebrais que atingiram o limiar de significância para menor atividade de Teta após a ETCC no grupo ativo quando comparado ao placebo na condição de olho aberto

Estrutura	Lobo	Área de Broadman	Coordenadas MNI (mm)			Valor estatístico (t)
			X	Y	Z	
Giro cingulado	Lobo límbico	23	0; 5; 5; -5	-15; -15; -15; -15	35; 30; 35; 30	-0,82 a -0,87
Giro cingulado	Lobo límbico	24	0; -5; 5; -5	-10; -10; -10; -10	35; 30; 30; 35	-0,82 a -0,87
Lobo Paracentral	Lobo Frontal	31	0; 0; -5; -5	-15; -15; -15; -20	45; 50; 50; 35	-0,82 a -0,86
Giro Frontal Médio	Lobo Frontal	6	-5; 0; -5; -5	-10; -10; -10; 5; -15	55; 55; 55; 55	-0,82 a -0,86
Giro Pós-Central	Lobo Parietal	3	-30; 15; -10	65; -36; -36	20; 62; 66	-0,82 a -0,85
Precuneus	Lobo Parietal	7	-5; 5	-32; -32	43; 43	-0,82 a -0,84

Nota. Os valores de t que ultrapassaram o Lcrítico ($p < 0,05$) = -0.820 foram considerados significativos. Valor de X negativo representa à esquerda e positivo a direita. Valor de Y negativo representa posterior e positivo representa anterior. Valor de Z negativo representa inferior e positivo superior.

Figura 1. Mapa de estatística paramétrica da diferença no sLORETA em teta, comparando os grupos Ativo e Placebo após a aplicação da ETCC.



A cor azul claro indica atividade diminuída após a Estimulação no lobo límbico (giro cingulado - áreas 23 e 24 de Broadman), lobo frontal (lobo paracentral e giro frontal médio – áreas 6 e 3 de Broadman) e no lobo parietal (Giro pós central e pré-cuneos – áreas 3 e 7 de Broadman).

Em relação à banda de frequência Beta 1, também houve mudança estatisticamente significativa após a terapia para o grupo ativo, conforme aponta Tabela 2 e a Figura 2.

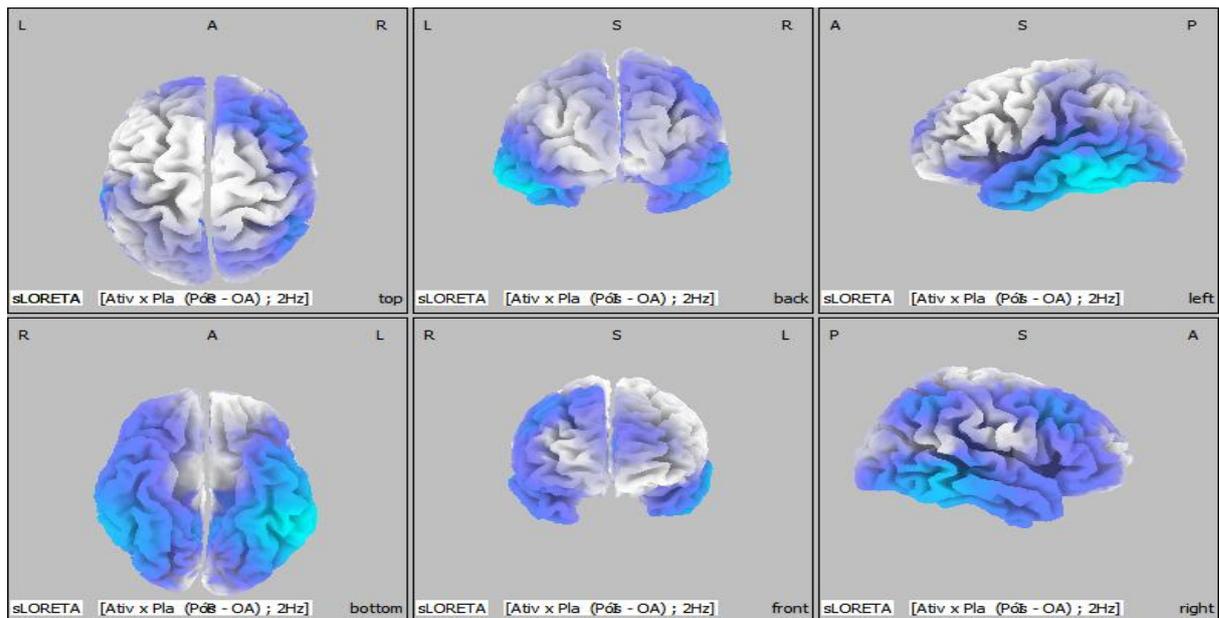
A **Tabela 2** expõe todos os voxels que atingiram o limiar de significância estatística para Beta 1, bem como a localização dentro das coordenadas MNI. No total, 2 voxels mostraram atividade diminuída em Beta 1 no grupo ativo em relação ao controle após a terapia, quando os sujeitos estavam com os olhos abertos. Os dois voxels estavam situados no lobo temporal (área de Broadman 37), nas estruturas do Giro Temporal Inferior e Giro Fusiforme.

Tabela 2. Áreas cerebrais que atingiram o limiar de significância para menor atividade de Beta 1 após a ETCC no grupo ativo quando comparado ao placebo na condição de olho aberto

Estrutura	Lobo	Área de Broadman	Coordenadas MNI (mm)			Valor estatístico (t)
			X	Y	Z	
Giro Temporal Inferior	Temporal	37	-55	-45	-25	-0,82
Giro Fusiforme	Temporal	37	-55	-50	-25	-0,83

Nota. Os valores de t que ultrapassaram o $t_{\text{crítico}}$ ($p < 0,05$) = -0.820 foram considerados significativos. Valor de X negativo representa à esquerda e positivo a direita. Valor de Y negativo representa posterior e positivo representa anterior. Valor de Z negativo representa inferior e positivo superior.

Figura 2. Mapa de estatística paramétrica da diferença no sLORETA em Beta 1, comparando os grupos Ativo e Placebo após a aplicação da ETCC.



A cor azul clara indica atividade diminuída após a Estimulação no Giro Fusiforme e Giro Temporal Superior, localizados no Lobo Temporal, área 37 de Broadman, com $p < 0,05$. As letras representam a direção, a saber: L = esquerda, R = direita, A = Anterior, P = Posterior e S = Superior.

Na condição de olhos fechados, não houve diferença estatisticamente significante quando se comparou os grupos ativo e placebo pós-intervenção em nenhuma das bandas de frequência: delta ($t = 0,544$), teta ($t = 1,607$), alfa-1 ($t = 0,638$), alfa-2 ($t = 0,496$), beta-1 ($t = 1,587$), beta-2 ($t = 0,631$), beta-3 ($t = 1,560$) e potência total ($t = 1,405$), dado o valor de t para o $t_{\text{crítico}}$ ($p < 0,05$) = -1.837 (Placebo x Ativo) ou 1.820 (Ativo x Placebo).

Resultado da Análise Inferencial

Em relação à atividade oscilatória, o teste *Kruskall Wallis* revelou que na condição de olhos abertos, houve diferenças significativas na apresentação da banda de frequência teta nos eletrodos F3 ($p = 0,039$), F4 ($p = 0,040$) e C3 ($p = 0,044$), pós-intervenção com ETCC, para os grupos testados (1, 2 e 3), nos demais eletrodos não houve diferenças significativas, com

$p > 0,05$. Dessa maneira, foi realizado o *post hoc* de *Mann-Whitney* para verificar qual dos grupos diferia em relação à apresentação das bandas teta e beta após ETCC.

Para todos os eletrodos (F3, F4, C3), verificou-se que houve diferenças estatisticamente significativas na apresentação de teta, quando se comparou os grupos (ativo x placebo) e (ativo x controle), ou seja, o grupo ativo diferiu do placebo e controle após a intervenção, indicativo de modulação cortical da ETCC para o grupo experimental. Em contraste, não houve diferenças entre os grupos placebo e controle, com valor de $p > 0,05$, cujos resultados sintetizados estão dispostos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Diferença nas apresentações das bandas de frequência Teta e Beta nos grupos

	<i>Post hoc Mann-Whitney (valor de p)</i>		
	Grupo 1 e 2	Grupos 1 e 3	Grupos 2 e 3
F3, OA, TETA	0,022	0,039	0,870
F4, OA, TETA	0,017	0,053	0,818
C3, OA, TETA	0,053	0,020	0,793

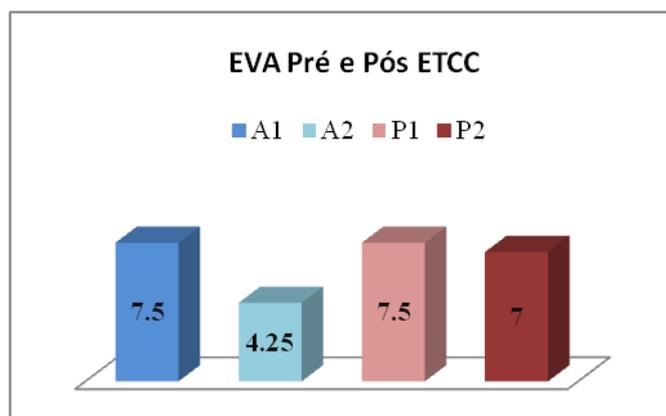
Na condição de olhos abertos, o grupo ativo diferiu significativamente em relação ao placebo e controle na apresentação da banda teta e beta, após a Estimulação Cortical, com $p < 0,05$. Não houve diferenças entre os grupos placebo e controle, com valor de $p > 0,05$, conforme aponta a tabela. OA= Olho aberto; Grupo 1: Ativo, Grupo 2: Placebo e Grupo 3: Controle

Na condição de olhos fechados, os grupos diferiram entre si após a ETCC, na apresentação de alfa ($p = 0,045$) no eletrodo P8. O *post hoc* de *Mann-Whitney* revelou que o grupo ativo diferiu significativamente do placebo ($p = 0,014$). Não foram encontradas diferenças do ativo e placebo em relação ao controle, com valores de $p = 0,375$ e $p = 0,158$, respectivamente.

Além disso, a atividade oscilatória não foi consistentemente modulada para as bandas de frequência delta e gama, nos eletrodos testados e nas condições de olhos abertos e fechados para ambos os grupos (1 e 2) após intervenção, com valores de $p > 0,05$.

Em relação à melhora clínica, houve diferença significativa na Escala Visual analógica ($p = 0,06$) após ETCC, com resultados que apontam melhora para o grupo ativo, enquanto o placebo se manteve estável, conforme mostra o Gráfico 1.

Gráfico 1. Médias obtidas na Escala Visual Analógica pré e pós ETCC



O gráfico exibe as médias obtidas na Escala Visual Analógica – EVA, pré e pós-intervenção, para os grupos 1 e 2. Grupo Ativo obteve média 7,5 pré ETCC na Escala Visual analógica (dp=1,508), e 4,25 pós estimulação (dp=2,427). O grupo Placebo obteve média também de 7,5 pré ETCC (dp=2,023) e no pós a média foi de 7,0 (dp=1,954). A1 = Grupo ativo pré, A2= Grupo ativo pós, P1 = Grupo placebo pré, P2 = grupo placebo pós-intervenção.

DISCUSSÃO

Os resultados sugerem modulação da atividade elétrica cortical em pacientes com zumbido que foram submetidos à aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, observados principalmente na apresentação das bandas de frequência Teta nas regiões frontais, parietais e límbicas, Beta-1 e Alfa em regiões temporais, pós-intervenção, para o grupo experimental quando comparados ao placebo e controle.

Pesquisadores têm demonstrado que o ritmo teta em regiões frontais está associado a processos cognitivos que envolvem atenção sustentada, concentração, emoções e memória de trabalho (SUMMERFIELD; MANGELS, 2005; TANAKA et al., 2014). Summerfield e Mangels (2005) acrescentam ainda que a sincronicidade do ritmo teta parece ter um papel importante na criação de memórias de longo prazo.

Estudos com zumbido demonstraram aumento de poder espectral em baixas frequência, delta e teta, característicos da fisiopatologia do sintoma. (MOAZAMI-GOUDARZI et al., 2010; DE RIDDER; VANNESTE, 2011; ADAMCHIC et al., 2012). Em relação à banda teta, foi observada atividade diminuída após a ETCC, o que sugere redução da atenção dada ao sintoma, visto que o incremento de tal banda em regiões frontais relaciona-se com níveis de atenção sustentada e habilidade cognitiva, conforme mencionado anteriormente (SUMMERFIELD; MANGELS, 2005; TANAKA et al., 2014).

Além disso, tem sido discutido o envolvimento das regiões frontais e pré-frontais na rede neuronal relacionada à percepção do zumbido, bem como a interação destas com estruturas do sistema límbico, como a amígdala, córtex cingulado anterior e ínsula que

compõem a rede central responsável pelos aspectos cognitivo-emocionais presentes na fisiopatologia do zumbido (VANNESTE et al., 2010).

Para que o sintoma seja conscientemente percebido, Adjamian (2014) salienta ainda que há a sobreposição de redes cerebrais, que integram o estímulo auditivo a uma rede de atenção que envolve estruturas frontais e parietais, bem como *input* para o sistema límbico, que associa o som a estados emocionais aversivos. Há, portanto, um componente atencional importante na percepção do sintoma, que envolve regiões frontais e conexões com o sistema límbico, o que corrobora com os resultados do presente estudo.

De Ridder e colaboradores (2013), verificaram que a Estimulação Magnética Transcraniana – TMS foi capaz de reduzir a percepção do zumbido e modular a conectividade funcional nas regiões do córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, giro parahipocampal e córtex auditivo, bem como a apresentação da banda teta nessas regiões. Schecklmann e colaboradores (2015) também testaram o efeito da TMS em pacientes com zumbido, com aplicação no córtex temporal esquerdo e frontal direito. Encontraram diminuição de teta e delta em regiões frontais, quando a aplicação foi no córtex parietal e decréscimo no poder de gama e beta-3 quando a estimulação foi no córtex frontal.

Estudos semelhantes, que testassem os efeitos da ETCC na atividade elétrica cortical de pacientes com zumbido não foram encontrados. Entretanto, os resultados apresentados no presente estudo parecem estar em consonância quando são comparados a efeitos de estimulação cortical em regiões temporoparietais (De Ridder et al., 2013; Schecklmann et al., 2015).

O foco principal das pesquisas com zumbido e eletroencefalograma tem sido conhecer o mecanismo eletrofisiológico subjacente a esta sintoma. Neste sentido, Weisz et al. (2005) realizaram estudo comparando a atividade neuronal espontânea de um grupo de indivíduos com e sem zumbido. Encontraram redução de alfa e aumento de poder espectral na banda de frequência teta no grupo com zumbido (n=17) quando comparado ao controle. Moazami-Goudarzi et al. (2010) observaram maior poder espectral em teta e beta, essencialmente no córtex auditivo esquerdo, áreas 22, 41 e 42 de Brodmann e frontal, área 9 de Broadman.

Em relação à frequência beta, a mesma tem sido associada à angústia grave presente em transtorno de estresse pós-traumático, que por sua vez, gera incremento no poder da banda em regiões centrais e temporais (BEGIĆ; HOTUJAC; JOKIĆ-BEGIĆ, 2001; JOKIĆ-BEGIĆ, BEGIĆ, 2003). Vanneste e colaboradores (2010) demonstraram aumento de sincronização da atividade de beta e alfa no córtex cingulado anterior em pacientes com zumbido e estresse, quando comparados a controles saudáveis. Os autores concluíram que a atividade Beta pode

estar envolvida na rede neuronal que aciona angustia grave, compatível com o que é conhecido para Transtorno de estresse pós-traumático.

De forma semelhante, as pesquisas encontraram aumento de atividade alfa sem estimulação auditiva e em repouso, em áreas temporais de indivíduos com percepção contínua do sintoma. Os autores interpretam como um indicador de maior excitabilidade cortical em pacientes com zumbido (ADAMCHIC et al., 2014; WEISZ et al., 2005, 2007).

Schlee et al. (2014), encontraram redução das frequências alfas mais baixas (8-10 Hz), mas não em alfa alta (10-12 Hz), ao comparar indivíduos com e sem zumbido, analisando a variabilidade do poder espectral na banda de frequência alfa sobre áreas temporais durante o repouso. Porém, alguns estudos não conseguem replicar esse resultado (ASHTON et al., 2007; MEYER et al., 2014).

Dado o aumento de poder espectral presentes na fisiopatologia do sintoma para as bandas de frequência alfa e beta em regiões temporais, conforme apontado pelos estudos mencionados acima, a mudança na apresentação destas, com decréscimo de atividade em regiões frontais e temporoparietais proporcionada pela ETCC, aliada também a melhora clínica, observada no grupo ativo, pode indicar o benefício terapêutico provocado pela estimulação.

Tal benefício é descrito por diversos estudos, que mostram a redução do desconforto auditivo, intensidade e frequência do sintoma (JOOS et al., 2014; Shekhawat et al., 2015).

No entanto, pesquisas recentes encontraram que a aplicação repetida de 5 sessões de ETCC anódica sobre a ATE e o CPFDL bilateral, não revelou diferenças estatisticamente significantes em relação aos efeitos imediatos, comparando-os ao grupo controle (Forogh et al., 2015; Pal et al., 2015). Achado diferente foi observado por Shekhawat et al. (2015) em que a estimulação da ATE e CPFDL foram igualmente eficazes para suprimir a intensidade e desconforto do zumbido.

No presente estudo, o grupo ativo demonstrou escores significativamente reduzidos quanto à medida do desconforto auditivo, corroborando com os estudos de Joos et al. (2014) e Shekhawat et al. (2015).

CONCLUSÃO

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua foi capaz de modular a apresentação das bandas de frequência teta, beta e alfa para o grupo experimental, em relação ao placebo. A modulação ocorreu principalmente em regiões frontais, temporoparietais e límbicas, além disso, a técnica também se mostrou eficaz na diminuição do incômodo provocado pelo sintoma.

O presente estudo aponta o papel importante das regiões frontais e límbicas na percepção do sintoma, dado a melhora clínica observada para o grupo ativo, após a modulação das bandas de frequência principalmente nessas regiões. Sugere-se que deva ser considerada a sobreposição de redes cerebrais como alvos para o tratamento do zumbido e que a mudança na apresentação das bandas, proporcionada pela ETCC, pode ser indício do marcador eletrofisiológico do benefício terapêutico provocado pela técnica, quando aliado a dados comportamentais de melhora clínica.

REFERÊNCIAS

ADAMCHIC, Ilya et al. Reversing pathologically increased EEG power by acoustic coordinated reset neuromodulation. **Human brain mapping**, v. 35, n. 5, p. 2099-2118, 2014.

ADJAMIAN, Peyman. The application of electro-and magneto-encephalography in tinnitus research—methods and interpretations. **Frontiers in neurology**, v. 5, p. 228, 2014.

ASHTON, Heather et al. High frequency localised “hot spots” in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. **Neuroscience letters**, v. 426, n. 1, p. 23-28, 2007.

BEGIĆ, Dražen; HOTUJAC, Ljubomir; JOKIĆ-BEGIĆ, Nataša. Electroencephalographic comparison of veterans with combat-related post-traumatic stress disorder and healthy subjects. **International Journal of Psychophysiology**, v. 40, n. 2, p. 167-172, 2001.

BRUNONI, Andre Russowsky et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133-1145, 2011.

DE RIDDER, Dirk; VANNESTE, Sven. EEG driven tDCS versus bifrontal tDCS for tinnitus. 2012.

DE RIDDER, Dirk; SONG, Jae-Jin; VANNESTE, Sven. Frontal cortex TMS for tinnitus. **Brain stimulation**, v. 6, n. 3, p. 355-362, 2013.

FOROGH, Bijan et al. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation for treatment of chronic subjective tinnitus: a pilot randomized controlled trial. **Neurological Sciences**, v. 37, n. 2, p. 253-259, 2016.

GRANJEIRO, Ronaldo Campos. Relação do incômodo do zumbido com a função das células ciliadas externas e os transtornos de ansiedade e depressão em indivíduos com limiar auditivo normal. 2012.

HYVÄRINEN, Petteri; MÄKITIE, Antti; AARNISALO, Antti A. Self-Administered domiciliary tDCS treatment for tinnitus: a double-blind sham-controlled study. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. e0154286, 2016.

HOLDEFER, Lisiane. Análise da latência e amplitude dos potenciais evocados auditivos relacionados a eventos Mismatch Negativity em orelhas com e sem zumbido. 2015.

JOOS, Kathleen et al. Polarity specific suppression effects of transcranial direct current stimulation for tinnitus. **Neural plasticity**, v. 2014, 2014.

JOKIĆ-BEGIĆ, Nataša; BEGIĆ, Dražen. Quantitative electroencephalogram (qEEG) in combat veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD). **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 351-355, 2003.

LLINÁS, Rodolfo R. et al. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 26, p. 15222-15227, 1999.

MEYER, Martin et al. Plasticity of neural systems in tinnitus. **Neural plasticity**, v. 2014, 2014.

MOAZAMI-GOUDARZI, Morteza et al. Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. **BMC neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 40, 2010.

NOREÑA, Arnaud J.; FARLEY, Brandon J. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. **Hearing research**, v. 295, p. 161-171, 2013.

PAL, Natassja et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled study. **Brain stimulation**, v. 8, n. 6, p. 1101-1107, 2015.

PIERZYCKI, Robert H. et al. Whole scalp resting state EEG of oscillatory brain activity shows no parametric relationship with psychoacoustic and psychosocial assessment of tinnitus: a repeated measures study. **Hearing research**, v. 331, p. 101-108, 2016.

SUMMERFIELD, Christopher; MANGELS, Jennifer A. Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. **Neuroimage**, v. 24, n. 3, p. 692-703, 2005.

SCHECKLMANN, Martin et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, 2015.

SHEKHAWAT, Giriraj Singh et al. Intensity, duration, and location of high-definition transcranial direct current stimulation for tinnitus relief. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 30, n. 4, p. 349-359, 2016.

SHEKHAWAT, Giriraj Singh; STINEAR, Cathy M.; SEARCHFIELD, Grant D. Modulation of perception or emotion? A scoping review of tinnitus neuromodulation using transcranial direct current stimulation. **Neurorehabilitation and neural repair**, p. 1545968314567152, 2015.

SCHLEE, Winfried et al. Reduced variability of auditory alpha activity in chronic tinnitus. **Neural plasticity**, v. 2014, 2014.

TANAKA, Guaraci Ken et al. Lower trait frontal theta activity in mindfulness meditators. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 9, p. 687-693, 2014.

VANNESTE, Sven et al. The neural correlates of tinnitus-related distress. **Neuroimage**, v. 52, n. 2, p. 470-480, 2010.

WEISZ, Nathan et al. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. **PLoS Med**, v. 2, n. 6, p. e153, 2005.

WEISZ, Nathan; DOHRMANN, Katalin; ELBERT, Thomas. The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. **Progress in brain research**, v. 166, p. 61-70, 2007.

ZOBAY, Oliver et al. Source space estimation of oscillatory power and brain connectivity in tinnitus. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0120123, 2015.

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

O protocolo de aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na região temporoparietal esquerda e córtex pré-frontal dorsolateral direito, com corrente de 2 mA, 20 minutos de aplicação por cinco dias consecutivos, apresentou-se eficaz no tratamento do zumbido, com diminuição do incômodo, além de modular a intensidade e frequência do sintoma.

Além disso, o exame de Eletroencefalograma mostrou-se como ferramenta dinâmica na expansão do conhecimento sobre a fisiopatologia do sintoma e medida fisiológica da melhora observada nos pacientes. É, portanto, um método que vem se destacando em relação a meios não invasivos e estudos com modelos animais. Destaca-se em relação a técnicas de imageamento principalmente porque os sinais representam medições diretas da atividade neural e refletem a transferência de informação em tempo real entre os neurônios (Adjamian, 2014).

Dessa forma, O EEG revelou que a ETCC foi capaz também de modular a atividade elétrica cerebral de pacientes com zumbido, com mudança na apresentação das bandas de frequência (teta, beta e alfa), aliadas a melhora clínica observada nos pacientes. Conclui-se que a junção de dados comportamentais e eletrofisiológicos em ensaios clínicos controlados podem trazer subsídios para compreender melhor os mecanismos neurais envolvidos no zumbido, bem como alternativas de intervenções que sejam eficazes no tratamento do sintoma, conforme apresentado no presente estudo.

REFERÊNCIAS

Ashton, H., Reid, K., Marsh, R., Johnson, I., Alter, K., & Griffiths, T. (2007). High frequency localised “hot spots” in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neuroscience letters*, 426(1), 23-28.

Eggermont, J. J., & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in neurosciences*, 27(11), 676-682.

Joos, K., De Ridder, D., Heyning, P.V., & Vanneste, S. (2014). Polarity Specific Suppression Effects of Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus. *Neural Plasticity*, 1-8. doi: 10.1155/2014/930860.

Moazami-Goudarzi, M., Michels, L., Weisz, N., & Jeanmonod, D. (2010). Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC neuroscience*, 11(1), 1.

Ortmann, M., Müller, N., Schlee, W., & Weisz, N. (2011). Rapid increases of gamma power in the auditory cortex following noise trauma in humans. *European Journal of Neuroscience*, 33(3), 568-575.

Pawlak-Osinska, K., Kazmierczak, W., Kazmierczak, H., Wierzchowska, M., & Matuszewska, I. (2013). Cortical activity in tinnitus patients and its modification by phonostimulation. *CLINICS*, 68(4), 511-515.

Pierzycki, R. H., McNamara, A. J., Hoare, D. J., & Hall, D. A. (2016). Whole scalp resting state EEG of oscillatory brain activity shows no parametric relationship with psychoacoustic and psychosocial assessment of tinnitus: A repeated measures study. *Hearing Research*, 331, 101-108.

Rabau, S., Rompaey, V.V., & Heyning, P.V. (2015). The effect of Transcranial Direct Current Stimulation in addition to Tinnitus Retraining Therapy for treatment of chronic tinnitus patients: a study protocol for a double-blind controlled randomised trial. *Trials*, 16, 514. doi: 10.1186/s13063-015-1041-2.

Schecklmann, M., Lehner, A., Gollmitzer, J., Schmidt, E., Schlee, W., & Langguth, B. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9. Martin Schecklmann*, Astrid Lehner, Judith Gollmitzer, Eldrid Schmidt, Winfried Schlee and Berthold Langguth Department of Psychiatry and Psychotherapy, Interdisciplinary.

Shekhawat, G.S., Kobayashia, K., & Searchfield, G.D. (2015a) Methodology for studying the transient effects of transcranial direct current stimulation combined with auditory residual inhibition on tinnitus. *Journal of Neuroscience Methods*, 239, 28–33. doi: 10.1016.

Shekhawat, G.S., Sundram, F., Bikson, M., Truong, D., De Ridder, D., Stinear, C.M., ... Searchfield, G.D. (2015b). Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1-11. doi: 10.1177/1545968315595286.

Van der Loo, E., Gais, S., Congedo, M., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T.,... De Ridder, D. (2009). Tinnitus Intensity Dependent Gamma Oscillations of the Contralateral Auditory Cortex. *PLoS ONE*, 4(10): e7396. doi:10.1371/journal.pone.0007396.

Vanneste, S., Fregni, F., & De Ridder, D. (2013a). Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial AC stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus. *Frontiers in Psychiatry*, 158(4), 1-7. doi: 10.3389/fpsy.2013.00158.

Weisz, N., Müller, S., Schlee, W., Dohrmann, K., Hartmann, T., & Elbert, T. (2007a). The neural code of auditory phantom perception. *The Journal of Neuroscience*, 27(6), 1479-1484.

Weisz, N., Dohrmann, K., & Elbert, T. (2007b). The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. *Progress in brain research*, 166, 61-70.