

PATRICIA SIMONETTI

Impacto do uso de aparelho de amplificação sonora individual
(AASI) em portadores de zumbido crônico e perda auditiva
avaliados por mapeamento cortical com
tomografia de emissão de pósitrons (PET)

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

Programa de Otorrinolaringologia

Orientadora: Dra. Jeanne Oiticica Ramalho Ferraz

São Paulo

2018

“What if I fall?”

Oh but my darling, what if you fly?

Erin Hanson

Dedicatória

*A meu marido,
que esteve sempre a meu lado, para qualquer decisão,
dedico este estudo.*

Agradecimentos especiais

À Dra. Jeanne Oiticica Ramalho Ferraz, por sua generosidade, orientação e incentivo na realização deste estudo. Pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional, minha profunda gratidão!

À Dra. Carla Rachel Ono, por sua dedicação, contribuição na análise dos resultados e na conclusão desta pesquisa, e também por compartilhar conhecimentos valiosos durante todo o percurso.

A minha família, por entender a ausência e a falta de tempo. Agradeço o respeito, o apoio e o carinho nesta e em tantas outras realizações....

Agradecimentos

Ao Grupo de Pesquisa em Zumbido, à médica Dra. Juliana Anauate, à Fisioterapeuta Carla Campagna e à Fonoaudióloga Laura G. Vasconcelos, pelas contribuições de cada uma, para a realização desta pesquisa e, sobretudo, pela amizade e momentos especiais.

Ao Dr. Italo Roberto Torres de Medeiros, pela amizade, confiança, e, em especial, pelas valiosas contribuições durante toda a pesquisa, e também na banca de qualificação.

Às Dras. Renata Cantisanti di Francesco e Karina Lezirovitz Mandelbaum, por suas valiosas sugestões ao exame de qualificação.

À Profa. Dra. Claudia Coelho, por seu “espírito científico”, pelo incentivo e contribuição.

Às amigas e fonoaudiólogas Bianca Jorge, Mariana Szymanski Gomes, por “ouvirem” e compartilharem dúvidas, conhecimentos e angústias.

Às fonoaudiólogas Claudia A.Ragusa Mouradian e Gislene Inoue Vieira, pela confiança e apoio no encaminhamento de pacientes.

À Dra. Cilmara Levy, amiga, sócia, profissional que admiro, agradeço o apoio para realização deste estudo.

Aos “*fellows*” em Otoneurologia do HCFMUSP, com os quais tive a oportunidade de conviver e que tanto colaboraram na avaliação dos pacientes.

À Dra. Mara Gândara e Dr. Sérgio Garbi, do espaço REOUVIR, pelo apoio no encaminhamento de pacientes e suporte no fornecimento de AASI.

A todos os profissionais e funcionários do Centro de Medicina Nuclear – HCFMUSP, pela colaboração no agendamento e realização dos exames de neuroimagem.

Às queridas Márcia, Marileide e Luci, pela ajuda carinhosa que sempre prestaram.

Aos pacientes e suas famílias que participaram desta pesquisa, agradeço a disponibilidade e confiança.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para realização desta pesquisa.

À FAPESP, que disponibilizou recursos necessários para este estudo.

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliesie Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo principal	6
2.2 Objetivos secundários.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Zumbido e lesão auditiva periférica	8
3.2 Zumbido e neuroimagem	10
3.2.1 PET	11
3.2.2 RMF.....	14
3.2.3 Estado de repouso/ Conectividade funcional	17
3.3 Zumbido e AASI.....	22
3.4 Avaliação do zumbido.....	24
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	28
4.1 Casuística	29
4.2 Critérios de seleção	29
4.2.1 Critérios de inclusão.....	29
4.2.2 Critérios de exclusão	30
4.3 Métodos	31
4.3.1 Procedimentos	31
4.4 Análise estatística.....	43
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Caracterização da amostra.....	45
5.2 Resultados.....	48

5.2.1 Resultados comportamentais	48
5.2.2 Resultados do PET	54
6 DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÕES	77
8 REFERÊNCIAS.....	80
ANEXOS	101

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

¹⁸ F	FDG fluor-deoxi-glicose marcada com F-18
AASI	Aparelho de Amplificação Sonora Individual
ACR	Acoustical Coordination Reset
Água- O 15	água oxigênio 15
ANSI	American National Standards Institute
BA	área de Broadmann
BETA HCG	beta human chorionic gonadotropin
BIAP	Bureau International d'Audio Phonologie
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>)
CAP	córtex auditivo primário
CAS	córtex auditivo secundário
Cluster	grupo de voxels funcionalmente semelhantes
CT	computed tomography
DAN	dorsal attention network
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DMN	default mode network
DP	desvio-padrão
EEG	encefalografia
EMT	estimulação magnética transcraniana
EVA	escala visual analógica
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FWE	family wise error rate, correção de erro para comparações múltiplas
FWHM	full width at half maximum
GAD	Generalized anxiety disorder
HC FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HHIA	Hearing Handicap Inventory for Adults
IADS	international affective digital sounds
InRad	Instituto de Radiologia
Kvp	<i>peak kilovoltage</i> , mede a penetração da radiação
Log	registro
MAE	meato acústico externo
MATLAB	Matrix Laboratories
mBq	megabecquerel
mCi	milicurie
MEG	magnetoencefalografia
n	número de pacientes
NAL	National Acoustic Laboratories NL-2 (non linear -2)
NCD	núcleo coclear dorsal
NCV	núcleo coclear ventral
NIFIT	Neuroimaging Information Technology Initiative
NMM	Nível Mínimo de Mascaramento
NTT	Neuromonics Tinnitus treatment
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization
p	significância estatística
PA	perda auditive
PET	Pósitrons emission tomography, tomografia de emissão de pósitrons
PHQ	patient health questionnaire
r	correlação
rCBF	<i>regional cerebral blood flow</i>
RMF	ressonância magnética funcional
ROI	region of interest, regiões de interesse
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	single photon emission computed tomography, tomografia de emissão de fóton único
SPM	statistical parametric mapping
TAT	Tinnitus Activities Treatment
THI	Tinnitus handicap Inventory
TRQ	Tinnitus reaction questionnaire
TRT	Tinnitus Retraining Therapy
VBM	voxel based morphometry

Vmpfc	córtex pré-frontal ventro-medial
Voxel	unidade volumetrica tridimensional
VUE POINT	filtro sinal-ruído para reconstrução de imagens 3D
z	unidade de distribuição normal

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor
=	igual
>	maior
±	mais ou menos
↑	aumento
↓	redução
®	marca registrada
dB	decibel
Hz	hertz
KHz	kilo hertz
mm	milímetros
NA	nível de audição
NPS	nível de pressão sonora
NS	nível de sensação

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	Conectividade funcional e zumbido	20
Figura 4.1	Escala visual analógica.....	34
Figura 4.2	Mensuração do AASI <i>in situ</i>	41
Figura 4.3	Fluxograma do estudo	42
Figura 5.1	Perfil audiométrico dos pacientes	47
Figura 5.2	Áreas de aumento do consumo glicolítico após 6 meses de uso de AASI	56
Figura 5.3	Áreas de aumento do consumo glicolítico após correção estatística $pFWE(p<0.001)$	57
Figura 5.4	Áreas de redução do consumo glicolítico após 6 meses de uso de AASI	59
Figura 5.5	Áreas de redução do consumo glicolítico após correção estatística $pFWE(p<0.001)$ e máscara (ROIs).	60
Figura 6.1	Anatomia do cerebelo: visão posterior.....	71
Figura 6.2	Anatomia do cerebelo: visão anterior.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1	Estudos com PET: estado de repouso e paradigma	12
Tabela 5.1	Características dos pacientes avaliados	45
Tabela 5.2	Medidas iniciais de avaliação do zumbido e perda auditiva	46
Tabela 5.3	Resultados dos questionários, conforme o momento de avaliação	48
Tabela 5.4	Comparação entre os diferentes momentos de avaliação para THI, HHIA e EVA	50
Tabela 5.5	Comparação das medidas psicoacústicas do zumbido após uso de AASI	51
Tabela 5.6	Correlação tempo de zumbido e redução nos questionários e medidas	52
Tabela 5.7	Correlação redução no THI e demais questionários e medidas	53
Tabela 5.8	Aumento do metabolismo glicolítico após 6 meses de uso de AASI	55
Tabela 5.9	Redução do metabolismo glicolítico após 6 meses de uso de AASI	58

Resumo

Simonetti P. *Impacto do uso de aparelho de amplificação sonora individual (AASI) em portadores de zumbido crônico e perda auditiva avaliados por mapeamento cortical com tomografia de emissão de pósitrons (PET)* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Apesar da forte correlação entre o zumbido e a perda auditiva, a deaferentação decorrente da lesão periférica não é suficiente para explicar a persistência e a cronificação do zumbido. A pesquisa em neuroimagem revela que alterações no mapa neural de pacientes com zumbido crônico não estão restritas às áreas auditivas cerebrais. O envolvimento de estruturas dos sistemas límbico e visual, da rede de atenção e de memória aparece em vários estudos associados à geração e cronificação do zumbido. O aparelho de amplificação sonora individual (AASI) amplifica os sons ambientais, diminuindo o contraste entre o zumbido e o silêncio, diminui o esforço auditivo e cognitivo, pois compensa o dano periférico, além de promover alívio por meio do mascaramento parcial ou total do zumbido. Objetivos: comparar por PET cerebral em estado de repouso, as alterações metabólicas e funcionais que ocorrem no mapa neural 6 meses antes e após o uso efetivo de AASI como tratamento para pacientes com zumbido crônico e perda auditiva sensorioneural associada. Pretendeu-se também mensurar a efetividade do uso de AASI na redução da percepção do incômodo decorrente da perda auditiva e do zumbido e correlacionar tais dados às medidas psicoacústicas do zumbido. Métodos: Dezenove pacientes com zumbido crônico e perda auditiva foram submetidos ao PET em estado de repouso ao início e final do estudo. Foram aconselhados, adaptados com AASI e acompanhados por 6 meses. A avaliação do incômodo do zumbido foi realizada com questionário *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), escala visual analógica (EVA) e medidas psicoacústicas. O questionário utilizado para avaliar as dificuldades auditivas foi o *Hearing Handicap Inventory for Adults* (HHIA). Os pacientes foram avaliados ao início, 1º mês, 3º mês e 6º mês de uso do AASI. Resultados: Os resultados mostraram redução estatística e clinicamente significativa ($p < 0,05$), desde o primeiro mês de uso do AASI, para todos os questionários e escalas utilizados. O nível mínimo de mascaramento (NMM) também mostrou redução estatisticamente significativa. Após 6 meses de uso efetivo de AASI, áreas cerebrais do Córtex Orbito Frontal (BA11) esquerdo mostraram metabolismo glicolítico aumentado em repouso; já o cerebelo direito mostrou diminuição do metabolismo glicolítico. Esta estrutura está implicada na identificação e armazenamento da informação espectro temporal necessária para reconhecimento de sons verbais e não verbais. A avaliação de estímulos, dada sua conexão com a amígdala, codificação e habituação a sons previsíveis, faz do cerebelo parte integrante do processamento auditivo em humanos. Conclusão: O AASI é um recurso eficaz na redução do incômodo e da percepção do zumbido, resposta estatística e clinicamente significativa já no 1º

mês de uso. A diminuição de ativação do cerebelo em repouso sugere seu envolvimento na habituação para o estímulo do zumbido ou plasticidade decorrente da compensação da perda auditiva.

Descritores: perda auditiva; zumbido; neuroimagem; auxiliares de audição; tomografia de emissão de pósitrons

Summary

Simonetti P. *Hearing aid impact on chronic tinnitus patients with hearing loss evaluated by resting state positron emission tomography (PET)* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Despite the strong correlation between tinnitus and hearing loss, deafferentation due to peripheral injury is not enough to explain chronic tinnitus. Neuroimaging research reveals that neural map changes on chronic tinnitus patients are not restricted to the auditory brain areas. The involvement of limbic systems structures, visual, attention and memory networks are described in several studies. Hearing aids (HA) amplifies environmental sounds, decreasing the contrast between tinnitus and silence, decreases listening and cognitive effort as it compensates for peripheral damage and promotes relief through tinnitus partial or total masking. Objectives: Use resting state PET, to compare the metabolic and functional neural map changes 6 months before and after HA, as a treatment for chronic tinnitus patients with associated sensorineural hearing loss. We also evaluated HA effect on tinnitus perception and annoyance reduction, and hearing handicap. Besides, we also correlated such data with tinnitus pitch and loudness, and minimum masking levels (MML). Methods: resting state PET was obtained from nineteen patients with chronic tinnitus and hearing loss at baseline and at the end of the study. They underwent counseling, HA fitting and 6 months follow-up. The assessment of tinnitus was performed with *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), Analog Visual Scale (AVS), pitch and loudness matching. Hearing handicap was assessed by *Hearing Handicap Inventory for Adults* (HHIA). Patients were evaluated at the beginning, 1st 3rd and 6th month. Results: We observed a clinically and statistically significant reduction on questionnaires and scales used ($p < 0.05$), from the first month of HA use to the 6th. The MML also showed a statistically significant reduction. After 6 months of HA effective use, brain areas of left orbito frontal Cortex (BA11) showed increased glycolytic metabolism at rest, and the right cerebellum showed decreased glycolytic metabolism. After mask analysis including pre-determined regions, only the cerebellum survived to the statistical analysis. This structure is involved in spectral temporal information identification and storage. That information is needed for verbal and non-verbal sounds recognition. The stimuli evaluation function, connection to Amygdala, coding and habituation to predictable sounds, makes the cerebellum an integral part of auditory processing in humans. Conclusion: HA is an effective resource to tinnitus perception and annoyance reduction, clinically and statistically since de 1st month of use. A less active cerebellum at resting state suggests its involvement in habituation to tinnitus stimulus or plasticity due to hearing loss compensation.

Descriptors: Hearing loss; tinnitus; neuroimaging; hearing aids, Positron Emission Tomography.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O zumbido é um sintoma comum e caracteriza-se pela sensação sonora "nos ouvidos" ou "na cabeça", não originária do ambiente, ou seja, uma percepção não produzida por sinais mecânico-acústicos do meio externo (ASHA, 2009). De acordo com estudos de Davis e El Refaie (2000) e Henry et al. (2005), afeta 10%-17% da população mundial. Dados epidemiológicos recentes revelam que esses dados possam estar subestimados e que, em grandes cidades, mais de 20% da população estejam afetadas (Oiticica; Bittar, 2015). É prevalente entre os idosos com mais de 65 anos de idade, acometendo, aproximadamente, 33% destes. A grande maioria dessas pessoas também apresenta perda de audição (Axelsson et al., 1989; Tyler, 2006) e hipersensibilidade a sons (Jastreboff; Hazell, 2004).

A diversidade de causas fisiopatológicas e sintomas associados interferem na avaliação e conduta do paciente portador de zumbido. No entanto, é necessário objetividade e conhecimento para o estabelecimento do diagnóstico e tratamento. Enquanto para a maioria dos pacientes, a conduta médica e as orientações adequadas são suficientes; para outros, o sintoma é persistente e incômodo, interferindo em suas atividades diárias e qualidade de vida. Uma pesquisa americana realizada com 3.500 participantes com zumbido revelou que, aproximadamente, um quarto das pessoas descrevem-no como incapacitante (Kochkin et al., 2011).

As diversas etiologias e a ausência de um modelo animal completo de estudo impactam no avanço das pesquisas até o presente momento. A dificuldade na realização de ensaios clínicos e na mensuração objetiva do zumbido e de sua severidade, por sua vez, criam diferentes interpretações nos resultados dos diversos tratamentos descritos (Landgrebe et al., 2012).

No entanto, alguns tratamentos vêm demonstrando eficácia comprovada: Terapia Cognitiva Comportamental (Hesser et al., 2011), e protocolos que combinam uso de terapia sonora, aconselhamento e

relaxamento, como a *Tinnitus Retraining Therapy (TRT- Jastreboff et al., 1996)*, *Tinnitus Activities Treatment (TAT- Tyler et al., 2007)*, *Neuromonics Tinnitus Treatment (NTT- Davis et al., 2008)*, dentre outros. A queixa de zumbido está comumente acompanhada de sintomas psicogênicos como ansiedade, depressão, estresse crônico e também distúrbios do sono. Sendo assim, técnicas de relaxamento diversas, acupuntura, biofeedback e terapias baseadas em atenção plena (*Mindfulness*) têm sido utilizadas no tratamento dos pacientes (McKenna et al., 2017). Estimulação Magnética Transcraniana, bem como outras formas de estimulação elétrica, incluindo os implantes cocleares, também ganharam espaço na clínica e nas pesquisas.

O uso do aparelho de amplificação sonora individual (AASI) sempre foi o primeiro recurso para o controle do zumbido em pacientes com perda auditiva associada (Saltzman; Eisner, 1947; Melin et al., 1987; Searchfield et al., 2010). O AASI reduz o esforço auditivo em situações de comunicação, diminui o contraste da percepção do zumbido, possibilita a percepção de ruído ambiental, aumenta a atividade neural da via auditiva, induz à plasticidade neural no Sistema Nervoso Central (SNC), e de acordo com vários estudos, o uso deste diminui significativamente a percepção do zumbido.

Os avanços tecnológicos em neuroimagem cerebral e eletrofisiologia auditiva promoveram o crescimento das pesquisas da fisiopatologia do zumbido nas últimas décadas. Um número significativo de estudos utilizou-se de técnicas hemodinâmicas de neuroimagem funcional, como a Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET), a Tomografia de emissão de Fóton Único (SPECT) e a Ressonância Magnética Funcional (RMF). Estas técnicas permitem medir e localizar alterações do fluxo sanguíneo e da atividade metabólica cerebral em regiões específicas do SNC. A magnetoencefalografia (MEG) e Eletroencefalografia (EEG) são técnicas que medem diretamente a sincronia neural e também aparecem na literatura de forma crescente e complementar. Estas técnicas permitem “mapear”, ou seja, identificar estruturas do SNC envolvidas no mecanismo fisiopatológico de geração e perpetuação de várias formas de zumbido.

Uma das grandes dificuldades nas pesquisas em neuroimagem advém de limitações do ponto de vista metodológico. A perda auditiva ou a presença de hiperacusia, tão comumente associadas ao zumbido, quando não consideradas, podem levar a diferentes interpretações de resultados. Alterações nas estruturas neurais e funcionais de pacientes com zumbido podem representar correlações neurais do zumbido ou mecanismos compensatórios para a privação sensorial (Norena, 2011; Schaette; Mcapine, 2011). A perda auditiva periférica causa a reorganização do processamento auditivo central e de áreas cerebrais associadas (Husain, 2011a).

Além do mais, alterações no mapa neural de pacientes com zumbido crônico não estão restritas às áreas auditivas cerebrais (Simonetti; Oiticica, 2015). O comprometimento da rede neural cerebral ultrapassa os limites do córtex auditivo. O envolvimento do sistema límbico (ínsula, amígdala, giro do cíngulo), visual (áreas temporo-occipitais), da rede de atenção (córtex pré-frontal) e de memória (hipocampo) aparecem em vários estudos (Lockwood et al., 1998; Mirz, 2000; Norena, 2002; Kaltenbach, 2006; Landgreebe et al., 2009; Vanneste; De Ridder, 2012).

A motivação para este estudo surgiu da necessidade de avaliar a eficácia do AASI como dispositivo utilizado no controle do zumbido crônico em portadores de deficiência auditiva associada. É fato incontestável o benefício permanente atingido por indivíduos que utilizam AASI, tanto na compensação da perda auditiva, como na diminuição da percepção e do incômodo relacionado ao zumbido. Além da intervenção, pretende-se, por meio do estudo da Tomografia Computadorizada de Emissão de Pósitrons (PET) desses pacientes, entender como possíveis alterações funcionais em estruturas centrais estão relacionadas aos mecanismos de geração, percepção do incômodo e habituação do zumbido; e o que ocorre nestas redes e conexões após período de adaptação do AASI.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

2.1 Objetivo principal

- Comparar por PET cerebral em estado de repouso, as alterações metabólicas e funcionais que ocorrem no mapa neural 6 meses antes e após o uso efetivo de AASI como tratamento para pacientes com zumbido crônico e perda auditiva sensorineural associada.

2.2 Objetivos secundários

- a) Mensurar a efetividade do uso de AASI na redução da percepção do incômodo decorrente da perda auditiva;
- b) Mensurar a efetividade do uso do AASI na redução da percepção do incômodo provocado pelo zumbido; e
- c) Correlacionar os índices de incomodo da perda auditiva e do zumbido com as medidas psicoacústicas e discutir alterações metabólicas cerebrais nas situações 6 meses antes e após tratamento.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

Nas últimas décadas, os avanços das pesquisas em Neurociência e o acompanhamento clínico dos pacientes com zumbido constituiu base para várias teorias sobre os mecanismos geradores do zumbido crônico subjetivo. Na presente revisão, a contribuição da Neuroimagem para elucidação desses mecanismos foi revisada e dividida, conforme as diferentes técnicas existentes e metodologias utilizadas.

É fato que a maioria dos pacientes que apresenta zumbido também mostra algum grau de perda auditiva, mesmo que não detectável no exame audiométrico. De acordo com alguns autores, esse número pode ultrapassar 90% dos casos (Norena et al., 2002; Sanchez et al., 2005). Desta forma, também foram levantados trabalhos que relacionam os fatores supracitados.

3.1 Zumbido e lesão auditiva periférica

Durante um longo tempo, foi atribuído ao sistema auditivo periférico o papel de gerador do zumbido. Entretanto, apesar de contemplar e justificar parte da sintomatologia apresentada pelos pacientes, este não explica, por exemplo, a persistência do zumbido em pacientes que são submetidos à cirurgia de retirada do Schwannoma do acústico e secção total do nervo auditivo (House; Brackman, 1981).

O modelo neurofisiológico (Jastreboff, 1990), as evidências a partir de estudos com animais (Engineer et al., 2011; Bauer et al., 2013), e a crescente pesquisa em neuroimagem mostraram o envolvimento de todo o SNC na patogênese do zumbido crônico.

As lesões cocleares, quando induzidas por exposição demasiada a ruído ou causadas por agentes ototóxicos, aumentam a “taxa de disparos espontâneos neurais” em várias estruturas da via auditiva, incluindo núcleo coclear dorsal (NCD), núcleo coclear ventral (NCV), núcleo central do colículo inferior e córtex auditivo primário e secundário (Norena; Eggermont, 2003).

Três tipos de atividade neural descritas (Eggermont; Roberts, 2004; Roberts et al., 2010; Engineer et al., 2011) correlacionam-se com a percepção do zumbido: 1) aumento na taxa de disparos espontâneos neural; 2) aumento da sincronia neural; 3) aumento da atividade neural do tipo “*bursting*” (estopim ou pico, mudança brusca do potencial de ação).

Este aumento na taxa de disparos espontâneos neurais no NCD é observado sobretudo em células que sobrevivem após a lesão coclear, as células fusiformes. Este fato altera o mecanismo de balanço entre as funções excitatórias e inibitórias (plasticidade homeostática) corticais, e a regulação inibitória diminui com a finalidade de compensar a deafferentação de estruturas centrais e aumenta a excitação neural. No entanto, dos três tipos de atividade neural, a sincronia é a que parece estar mais relacionada ao zumbido, pois produz alto impacto nos alvos pós-sinápticos e recruta neurônios corticais e descendentes, o que possivelmente resulta na percepção do zumbido. Para os autores acima, o zumbido é consequência da percepção de padrões alterados da atividade neuronal intrínseca, gerada na via auditiva central, após danos nas estruturas periféricas.

O zumbido secundário à perda auditiva induzida por ruído é, geralmente, explicado a partir desta teoria, e em decorrência da reorganização na tonotopia do córtex auditivo. A perda de inibição lateral em uma área restrita e correspondente à lesão de um grupo específico de células ciliadas internas, leva, por sua vez, ao aumento de excitação nas áreas vizinhas. Este “ajuste” plástico é projetado centralmente, resultando em alterações corticais auditivas (Eggermont; Roberts, 2012; Engineer et al., 2013).

Apesar da forte correlação entre a perda auditiva periférica e a percepção do zumbido, as alterações centrais decorrentes da privação

sensorial auditiva, documentadas em diversos estudos, não seriam suficientes para explicar a persistência e cronificação do zumbido (Norena; Farley, 2013). Estes autores propõem que o zumbido deva surgir de alterações funcionais em múltiplos níveis, propagando a atividade neural atípica por toda a rede neural central implicada na percepção auditiva.

3.2 Zumbido e Neuroimagem

Há diferentes técnicas e metodologias utilizadas nas pesquisas em neuroimagem. Estas técnicas visam a identificar aspectos funcionais, ou localizar áreas cerebrais envolvidas em processos cognitivos ou perceptuais. A ativação destas áreas depende do estímulo apresentado. Diante de um estímulo visual, áreas visuais cerebrais envolvidas são ativadas, aumentando o fluxo sanguíneo ou a utilização de glicose e reveladas pelo PET. Tal ativação aumenta o nível de oferta de oxigênio no local. A RMF registra o sinal “nível dependente de oxigênio no sangue” (*BOLD – Blood oxygen level dependent*), que reflete a flutuação de oxigênio no sangue seguida de atividade neural (Raichle et al., 2001). Tanto o PET quanto a RMF medem indiretamente a atividade neural, que altera o metabolismo ou a perfusão cerebral, captados por essas técnicas.

Cada varredura (*scan*) capta a medição desta atividade distribuída espacialmente em pequenas unidades cúbicas chamadas *voxels*. O número de *voxels* em uma varredura depende da resolução da técnica utilizada (Bowman et al., 2007). A RMF fornece melhor resolução espacial que o PET, portanto, vem se sobressaindo nas pesquisas que visam a identificar estruturas cerebrais envolvidas na percepção do zumbido.

O PET mensura o fluxo sanguíneo cerebral regional (*rCBF-regional cerebral blood flow*), ou o metabolismo de glicose mediante injeção de um traçador radionuclídeo na corrente sanguínea (Eichhammer et al., 2007). O

PET *scanner* obtém imagens reveladas a partir da emissão de pósitrons liberados pelo aumento do metabolismo celular e do fluxo sanguíneo, de acordo com o marcador utilizado (Lanting, 2009). Desta forma, é capaz de detectar atividade neural intrínseca sem a necessidade de estimulação sonora externa. O método é silencioso e, portanto, mais adequado nas pesquisas que envolvem pacientes com zumbido e/ou hiperacusia, ao contrário da RMF, cujo ruído do *scanner* pode chegar a 130dB (Song et al., 2012). Nesse sentido, o exame PET parece ser uma modalidade útil e eficaz na pesquisa funcional do zumbido.

3.2.1 PET

Tanto na realização da RMF como no PET, encontramos estudos que variam o paradigma e a tarefa utilizada. Estudos sob paradigma de tarefa visam a identificar regiões específicas de ativação cerebral. A percepção do zumbido pode ser alterada por modulação somatossensorial (Lockwood, 1998), pela administração de drogas como a lidocaína (Mirz, 1999) que suprime parcial ou totalmente a percepção do zumbido, mascaramento (Mirz, 2000), ou por movimentação ocular (Giraud, 1999, Paul et al., 2009). Na ausência de tarefa, ainda podemos utilizar o estado de repouso para mensurar e comparar a atividade metabólica de estruturas envolvidas na percepção do zumbido. É fato que sua percepção é sempre proeminente nesses momentos e, muitas vezes, com muito incômodo.

Um dos primeiros estudos de neuroimagem funcional (PET) comparou mapas neurais em estado de repouso de um grupo de 11 pacientes com zumbido crônico com grupo controle formado por 14 pacientes sem a queixa. O grupo com zumbido revelou maior atividade metabólica no córtex auditivo primário esquerdo (área de Brodmann 41) (Arnold et al., 1996). O estudo não controlou a ocorrência e o grau de perda auditiva dos participantes e usou métodos diferentes para o grupo estudo e parte do grupo controle, o que, possivelmente, interferiu nos resultados.

Tabela 3.1- Estudos com PET: estado de repouso e paradigma

Autores	n/control	Método	Paradigma	Resultados (áreas ativadas/ alterações)
Arnold et al., 1996	11/14	<u>PET-FDG</u> Sem controle PA/ duração/lateralidade	Repouso	↑ atividade CAP (giro de Heschl) à esquerda; ↑ atividade CAS (área Brodmann 41) à direita;
Lockwood et al., 1998	4/6	<u>PET-água O 15</u> PA+ zumbido X normais	Repouso X mov. Orofacial	↑ giro temporal médio à esquerda ↑ giro temporal transversal à esquerda / hipocampo
Mirz et al., 1999	12	<u>PET-água O 15</u> Sem controle PA/ duração/lateralidade	Lidocaína + mascaramento Lidocaína/Mascaramento	↑ Giro temporal médio à direita ↑ Giro frontal médio à direita
Mirz et al., 2000	8	<u>PET-água O 15</u> Sem controle PA/ duração/lateralidade	Lidocaína + mascaramento Lidocaína/Mascaramento	↑ Giro temporal médio à direita ↑ Giro frontal médio à direita ↑ Amígdala à esquerda
Wang et al., 2001	11/10	<u>PET-FDG</u> Sem controle PA/ duração zumbido	Repouso	↑ CAP à esquerda ↑ CAS à esquerda (áreas Brodmann 41 e 42)
Langguth et al., 2006	20	<u>PET-FDG</u> PA Controle estatístico	Repouso	↑ CAP à esquerda
Plewnia et al., 2007	9	<u>PET-água O 15</u> Sem controle PA/ duração/lateralidade	Lidocaína/ repouso	↑ giro temporal médio ↑ giro fusiforme e angular ↑ Cortex cingular posterior
Schecklmann et al., 2013	91	<u>PET- FDG</u> Sem controle PA/duração/lateralidade	Repouso	↑ giro de Heschl à esquerda, ↑Córtex frontal inf. D, ↑Córtex cingular posterior, ↑Córtex pré-frontal ventro-medial, ↑para hipocampo
Geven et al., 2014	20/19	<u>PET-FDG</u> Perda auditiva X Normais	Repouso	↑ CAP direita e esquerda para os dois grupos ↑ CAS direita e esquerda para os dois grupos ↓ giro temporal superior à esquerda ↓ giro frontal medial à esquerda

Tabela 1. PA perda auditiva; CAP (Córtex auditivo primário); CAS (Córtex auditivo secundário); PET-FDG (PET com marcador rádio fármaco flúor-desoxi-glicose); PET- água O15 (PET com marcador radionuclídeo Oxigênio 15).

Em 1998, Lockwood et al. realizaram PET-FDG sob dois paradigmas diferentes: estado de repouso e quando modulado por movimentação orofacial. Foram estudados dois grupos: 1) perda auditiva, zumbido unilateral (n=4) e percepção alterada do mesmo por meio de movimentos orofaciais, e 2) grupo controle (n=6). As diferenças quando comparadas mostraram que o grupo controle ao receber estímulos sonoros unilaterais apresentou ativação cerebral bilateral, como esperado. No entanto, os indivíduos que “modulavam” o zumbido com a movimentação da mandíbula, quando o faziam, produziam ativação cerebral unilateral, sugerindo um mecanismo central de modulação da percepção do zumbido.

Em uma pesquisa autoemparelhada, 12 sujeitos foram divididos em três grupos e avaliados por PET com o traçador água com Oxigênio 15. O primeiro grupo teve o zumbido suprimido por mascaramento; o segundo, suprimido por administração de lidocaína, e o terceiro, pela combinação de mascaramento e lidocaína. Os mapas neurais obtidos foram então subtraídos da situação zumbido presente, e os resultados mostraram maior ativação dos giros temporais médio e frontal médio no hemisfério direito. Tais resultados são compatíveis com áreas relacionadas à atenção e memória (Mirz et al., 1999). Um ano depois, os mesmos autores replicaram a pesquisa com outros indivíduos e, além das áreas já descritas, também revelou a participação da amígdala, demonstrando envolvimento do sistema responsável pelas emoções, medo, ansiedade, reações de luta ou fuga na percepção do zumbido (Mirz et al., 2000).

Em 2007, Plewnia et al. avaliaram com PET- água com Oxigênio 15, nove pacientes com zumbido suprimido por administração de lidocaína, em busca da melhor área para a realização da estimulação magnética transcraniana (EMT). Autores não controlaram o grau de perda auditiva. Observou-se aumento de fluxo sanguíneo no giro temporal médio e inferior, giro fusiforme, bem como região posterior do giro do cíngulo, na presença de zumbido em comparação à supressão do mesmo. Não foi observada ativação do córtex auditivo primário.

Em metanálise recente, Song et al. (2012) examinaram os resultados encontrados em dez estudos com esta técnica (PET) e compararam-na a outras modalidades de neuroimagem. Foram incluídos trabalhos que compararam áreas ativadas de indivíduos com zumbido e seus controles, sob estimulação sonora e em estado de repouso. O PET replicou 12 das 14 áreas ativadas também demonstradas em estudos utilizando MEG e EEG.

Em um dos poucos trabalhos com grande amostragem, Schecklmann et al., em 2013, avaliaram sistematicamente os mapas neurais em estado de repouso de 91 pacientes portadores de zumbido crônico, usando o exame PET-FDG. O estudo revelou atividade cerebral elevada no giro de Heschl à esquerda, independente do lado que o zumbido era percebido, o que confirma a assimetria entre hemisférios direito e esquerdo revelada por Arnold et al. (1996) e Langguth et al. (2006). Ao analisar fatores como lateralidade, duração e incômodo provocado pelo zumbido, observou-se correlação positiva entre tempo de zumbido e maior atividade metabólica no córtex cingular posterior direito, córtex ventromedial frontal (vmc) e córtex frontal inferior direito. O incômodo do zumbido correlacionou-se positivamente ao giro temporal inferior posterior direito e esquerdo, e interfaces hipocâmpais e para-hipocâmpais.

Geven et al. (2014) procuraram estudar a relação entre a maior atividade metabólica do córtex auditivo esquerdo em pacientes com zumbido. Desta forma, compararam 20 indivíduos com zumbido crônico em ambas as orelhas e perda auditiva de diferentes graus, com 19 indivíduos sem zumbido e sem queixa auditiva. Os autores observaram assimetria de atividade do córtex auditivo primário (maior à esquerda) para ambos os grupos. Também revelaram maior atividade do córtex auditivo secundário à direita, fato este já descrito por Arnold et al. (1996), mas também para os dois grupos.

3.2.2 RMF

Em 2006, Muhlau et al. compararam 28 pacientes com zumbido crônico e audição normal com grupo controle pareado por sexo e idade. A partir da

análise das ROI (regiões de interesse), demonstraram diminuição de massa cinzenta no núcleo acúmens e núcleo reticular talâmico, regiões consideradas responsáveis por adaptação a estímulos ambientais e inibição de estímulos desagradáveis. A técnica utilizada foi a RMF e VBM (*Voxel based Morphometry*), que permite a comparação da densidade e volume da substância branca e cinza. A partir da apresentação de estímulos de várias frequências, sendo um deles coincidente com a percepção do zumbido (previamente mensurada por meio da acufenometria), comparou-se a resposta neural evocada da região límbico-corticoestriatal, córtex auditivo e tálamo, de indivíduos com e sem zumbido. Além do aumento na concentração de massa cinzenta nas áreas auditivas (corpo geniculado medial e giro de Heschl), foram observadas diferenças significativas na região subcalosa, no vmPFC e núcleo acúmens para os pacientes com zumbido. Os autores ressaltaram que tais alterações poderiam ser a chave para o entendimento do zumbido, uma vez que tais estruturas fazem parte do sistema de relevância dos estímulos, também ressaltado, anos mais tarde, por Leaver et al. (2011).

A partir da mesma técnica, Husain et al., em 2011(a), procuraram identificar alterações estruturais cerebrais, e para tal, compararam três grupos: indivíduos com perda auditiva, com zumbido e perda auditiva, e controles normais. Destacaram menor densidade de substância branca e cinza próxima ao córtex auditivo nos indivíduos com perda auditiva, bem com menor quantidade de massa cinzenta no lobo frontal médio e temporal superior. Tais achados já haviam sido anteriormente reportados por Wong et al. (2010) ao estudarem aspectos da presbiacusia e a dificuldade de seus portadores para discriminação de fala no ruído.

O envolvimento do sistema cognitivo foi pesquisado por Husain et al. (2011 b), novamente comparando três grupos: (1) indivíduos com audição normal e sem zumbido, (2) indivíduos com perda auditiva bilateral sem zumbido e (3) indivíduos com perda auditiva bilateral e zumbido crônico. Dois paradigmas foram usados: escuta ativa (o paciente precisava discriminar os sons não verbais que lhe eram apresentados) e escuta passiva (o paciente escutava passivamente sons apresentados). Os autores testaram o efeito

distrator (atenção) do zumbido em atividades sensoriais. Foi utilizada a técnica de RMF para mapeamento funcional. Nas atividades de escuta passiva, não houve diferença significativa entre os grupos. Todos os três grupos apresentaram maior ativação no córtex temporal superior, incluindo giro temporal médio e superior. Durante as atividades de escuta ativa, as diferenças foram evidentes, mas não estatisticamente significantes. O estudo mostrou envolvimento diferenciado do mapa neural cortical da rede de atenção auditiva e memória de curto prazo, para pacientes com zumbido, englobando regiões no córtex frontal, parietal, temporal e cíngulo anterior.

Posteriormente, em outra pesquisa, Sydell-Greenwald et al. (2012) também observaram diferenças anatômicas no vmPFC (redução na massa cinzenta), nos indivíduos com zumbido crônico, quando comparados aos controles pareados por idade e perda auditiva. Esta estrutura é responsável pela supressão da atividade aberrante na rede auditiva central no tálamo. As diferenças correlacionaram-se de forma positiva a fatores perceptuais, como *loudness* (intensidade do zumbido) e porcentagem de tempo que o indivíduo percebe o zumbido; e a correlação com outras variáveis, como depressão e ansiedade, mostrou-se fraca ou ausente.

Em 2014, Carpenter-Thompson et al. procuraram evidenciar o envolvimento do sistema límbico e compararam, por meio da RMF, as respostas dos mesmos três grupos participantes dos estudos anteriores (Husain et al., 2011a; Husain et al., 2011b) para três estímulos sonoros diferentes: agradável, desagradável e neutro. Foram encontradas respostas aumentadas para a ativação na região do hipocampo (bilateralmente) e da ínsula à direita, para estímulos agradáveis, no grupo com zumbido comparado aos demais. Na amígdala, não foram observadas respostas de significância estatística.

Além das áreas ligadas ao sistema límbico, áreas comumente associadas à rede de saliência, vigilância e atenção aparecem ativadas em vários estudos, como implicadas na percepção do zumbido crônico (Katenbach et al., 2006; De Ridder et al., 2011; Roberts et al., 2013).

3.2.3 Estado de repouso/ Conectividade funcional

O crescente número de estudos em neuroimagem revelou a existência de áreas cerebrais que permaneciam ativas quando o cérebro estava em repouso, ou entre uma atividade e outra, e que algumas áreas tinham ativação diminuída diante de alguma tarefa, independente da modalidade sensorial. O mais interessante é que as mesmas áreas apareciam em vários estudos, independentemente da técnica ou paradigma utilizado, sugerindo uma organização funcional própria do cérebro em repouso (Raichle et al., 2001). Estas redes neurais conectadas são chamadas “mapas de estado de repouso”. Há também a possibilidade de quantificar de forma confiável inter-relações de diferentes regiões cerebrais, ligadas e em constante troca de informações, ao analisar a atividade cerebral em repouso. Este método nos mostra a “conectividade funcional”, definida como interações operacionais de múltiplas e distintas regiões cerebrais simultaneamente conectadas e quantificadas (Rogers, 2007).

Foram primeiramente descritos por Biswal et al. (1995), que identificaram padrões semelhantes de flutuação do *BOLD* em regiões cerebrais distintas. Foi possível demonstrar que as regiões do córtex motor primário direito e esquerdo estavam ativas e altamente correlacionadas em sujeitos em descanso, durante a realização da RMF. A partir de então, vários mapas ou redes que refletem o funcionamento de processos cognitivos (atenção), perceptuais (visuais e auditivos) ou mesmo do cérebro em repouso (padrão) foram identificados e vêm sendo estudados (Raichle et al., 2001; Smitha et al., 2009).

Em estudo piloto, Kim et al. (2012) procuraram avaliar a conectividade funcional entre áreas auditivas primárias e secundárias dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo e áreas não auditivas. Foram medidos os escores de conectividade funcional para quatro indivíduos com e seis indivíduos sem zumbido, utilizando a RMF. Os achados mostraram menor conectividade entre áreas auditivas dos hemisférios direito e esquerdo para indivíduos com

zumbido. Por outro lado, os indivíduos com zumbido mostraram conectividade aumentada para amígdala esquerda e córtex pré-frontal medial.

Maudoux et al. (2012), ao utilizarem a RMF em estado de repouso (olhos fechados, nenhuma atividade), verificaram conectividade funcional entre as áreas cerebrais do sistema auditivo e fora deste, em 13 indivíduos com zumbido e 15 controles ouvintes normais. Identificaram maior conectividade funcional entre córtex auditivo primário e secundário em ambos os hemisférios cerebrais e região para-hipocampal esquerda, e para regiões não auditivas, tais como: tronco encefálico, gânglio basal, núcleo acúmulo, cerebelo, regiões para-hipocampais, pré-frontal à direita, parietais e córtex sensório-motor, para os indivíduos com zumbido. No entanto, a conectividade funcional estava reduzida no córtex auditivo primário direito, giro fusiforme e área pré-frontal à esquerda, e em áreas visuais occipitais bilateralmente. Estas áreas já haviam sido reportadas por Vanneste et al. (2011).

Burton et al. (2012), em ensaio clínico randomizado, compararam 17 indivíduos com zumbido crônico e grau de incômodo moderado a severo, com controles pareados por idade. Utilizaram a RMF para analisar mapas de conectividade funcional desses indivíduos ao realizarem tarefas cognitivas. Sabe-se que a percepção constante do zumbido pode afetar a capacidade de concentração e a realização de tarefas. O estudo revelou diferenças entre mapas corticais auditivos/visuais/occipitais em ambos os grupos. No grupo com zumbido, estas diferenças levaram às correlações negativas entre a rede auditiva e visual, ou seja, diminuição de atividade no sistema auditivo enquanto processava a informação visual.

Schmidt et al. (2013) compararam três grupos: indivíduos com perda auditiva e zumbido de grau leve, indivíduos com perda auditiva e sem zumbido e um terceiro grupo-controle com indivíduos ouvintes e sem zumbido, pareados por idade. Utilizaram RMF para verificar a conectividade funcional em estado de repouso. Em primeira análise, identificaram as três grandes áreas de conectividade funcional cerebral:

- 1) rede de estado de repouso auditivo (*Auditory resting state network*: córtex auditivo primário e secundário);
- 2) rede padrão - *default mode network (DMN)*: córtex pré-frontal medial, cíngulo posterior, precúneo, giro frontal superior bilateral e lobos parietal inferior bilateral;
- 3) rede de atenção - *dorsal attention network (DAN)*: sulco interparietal posterior bilateral, giro pré-central e giro frontal médio, além de áreas visuais.

As áreas da rede auditiva posteriormente analisadas mostraram forte correlação funcional com regiões do sistema límbico (áreas para-hipocampais) e da rede de atenção em indivíduos com zumbido, quando comparadas a seus pares sem zumbido e sem perda auditiva, o que sugere impacto do zumbido crônico na rede de atenção. Em compensação, sob o paradigma de estado de repouso, o grupo com zumbido mostrou menor conectividade do precúneo com outras estruturas do DMN, desta vez, sugestiva de maior impacto da percepção do zumbido no estado de repouso.

Davies et al. (2014) utilizaram RMF para verificar a conectividade funcional do cérebro em repouso de 12 indivíduos com zumbido. Os resultados revelaram atividade robusta entre áreas corticais auditivas em ambos os hemisférios, tanto para os indivíduos com zumbido, como ao grupo controle, pareado para sexo e perda auditiva. Conforme os autores, esse fato ocorre em razão da perda auditiva bilateral simétrica dos dois grupos. O grupo de indivíduos com zumbido apresentou aumento de conectividade funcional no giro supramarginal direito e giro temporal médio posterior esquerdo. No entanto, estes resultados não se mantiveram após a correção estatística. Ainda assim, os autores sugerem que o estudo do cérebro em estado de repouso é um paradigma mais interessante para registro da atividade neural “típica” do zumbido.

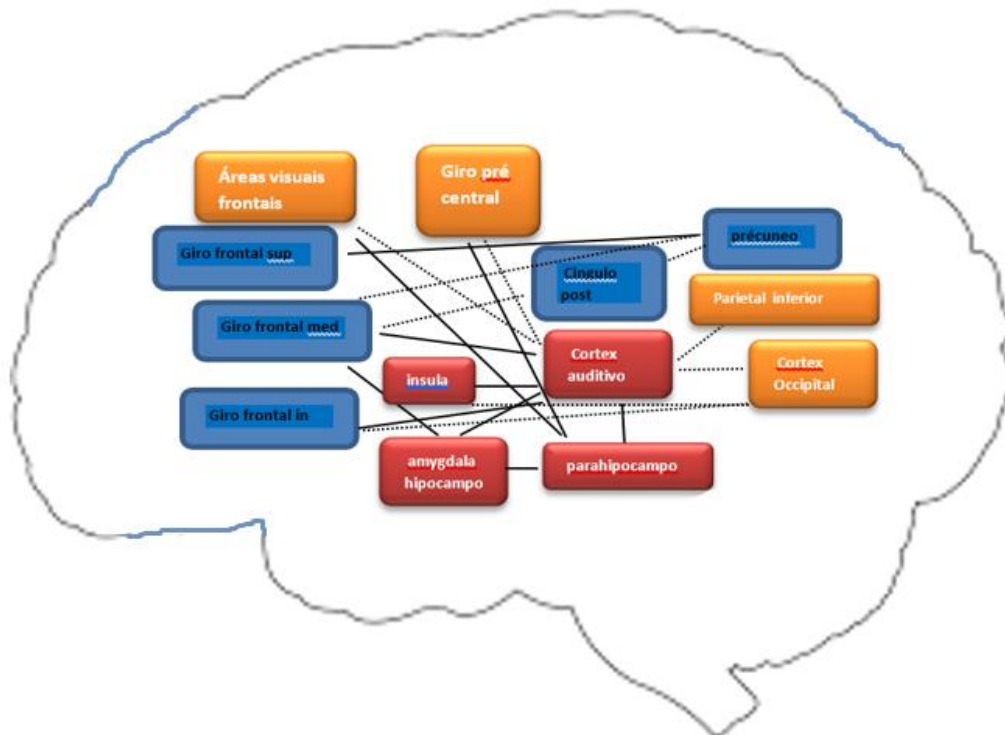


Figura 3.1 – Legenda: Linhas sólidas indicam aumento de conectividade funcional. Destacam-se áreas da rede auditiva (vermelho), e outras do sistema límbico e de saliência (amígdala, córtex pré-frontal, insula, hipocampo, para-hipocampo). Linhas intercaladas indicam redução na conectividade funcional. Destacam-se áreas do DMN (azul) incluindo precúneo e cíngulo posterior, e áreas da rede de atenção (DAN) ilustradas em amarelo.

Figura 3.1 - Conectividade funcional e zumbido

As redes ou mapas de conectividade funcional cerebral vêm sendo constantes na pesquisa recente de zumbido e Neuroimagem funcional. O DMN, mapa que é registrado quando o cérebro está em repouso, e suas conexões, vem sendo cada vez mais explorado nas pesquisas.

Carpenter-Thompson et al. (2015), procurando diferenças entre o tempo de zumbido para um grupo de 25 indivíduos, utilizaram a RMF e dois paradigmas: 1) sons do cotidiano padronizados e de diferentes conotações, conforme o “*International Affective Digitized Sounds*” (IADS) (Bradley et al. 2000), e 2) estado de repouso. Os resultados revelaram maior recrutamento de áreas do córtex frontal para os indivíduos que apresentavam o sintoma há mais de 1 ano, e maior conectividade funcional entre o DMN e precúneo para os que apresentavam zumbido há menos de 1 ano.

Launting et al. (2016) compararam um grupo de 20 indivíduos com zumbido e 20 controles ouvintes normais, utilizando a RMF e dois paradigmas: fragmentos de filmes e estado de repouso. A rede DMN foi menos proeminente em indivíduos com zumbido nos dois paradigmas.

Em 2017, Schmidt et al. compararam indivíduos que apresentavam zumbido há menos de 1 ano a seus pares que apresentavam o sintoma há mais de 1 ano, os mesmos já reportados em 2015. No entanto, acrescentaram outra variável de mensuração, o incômodo do zumbido. Indivíduos com zumbido há mais de um ano apresentavam menor conectividade entre DMN e precúneo, e se incomodavam mais com o zumbido (classificado como grau moderado pelo THI). Apresentavam ainda aumento de conectividade entre o DAN e o precúneo, colocando a estrutura do precúneo como possível novo marcador na pesquisa em zumbido.

Em metanálise de estudos de neuroimagem em estado de repouso, Chen et al., em 2017, identificaram hiperatividade nas áreas: ínsula, girotemporal médio, giro-hipocampal, girofrontal inferior, lobo posterior do cerebelo e giro frontal superior direito. As áreas do tálamo direito e cúneo à esquerda apresentaram hipoatividade para os indivíduos com zumbido crônico comparados a seus controles normais. Tais dados foram obtidos a partir de nove estudos, utilizando técnicas de PET, SPECT e RMF.

De forma geral, a pesquisa em zumbido utilizando-se da neuroimagem produziu até o momento resultados divergentes e com pouca reprodutibilidade. Tal afirmação é feita baseada na heterogeneidade de técnicas, metodologias e pacientes dos estudos supracitados (Vanneste et al., 2012). A presença da perda auditiva e da hiperacusia, bem como outros fatores como duração do zumbido e lateralidade, foram determinantes na diversidade dos resultados apresentados (Roberts et al., 2013; Elgoyhen et al., 2015).

Ainda que o estudo da patogênese do zumbido tenha impulsionado a pesquisa, a utilização destas técnicas também permite verificar alterações funcionais após intervenção e, portanto, avaliar diferentes tratamentos (Langguth et al., 2006; Eichhammer et al., 2007). Alterações na atividade de

determinadas regiões e suas conexões ou nas redes e “mapas de estado de repouso”, por sua vez, podem sinalizar mudanças perceptuais e indicar os efeitos de intervenções terapêuticas. Esta metodologia vem sendo empregada de forma sistemática na pesquisa de doenças neurológicas e psiquiátricas (Horwitz et al., 2011; Toussaint et al., 2012; Riedl et al., 2016).

3.3 Zumbido e AASI

O uso de AASI sempre foi o primeiro recurso para os indivíduos que apresentam zumbido e perda auditiva associada (Saltzman; Ersner, 1947; Beck, 2011), pois:

- a) Amplifica os sons ambientais, diminuindo o contraste entre o zumbido e o meio;
- b) Interfere na detecção e monitoramento do zumbido, principais obstáculos à habituação;
- c) Promove mascaramento parcial ou total do zumbido (Surr et al., 1985);
- d) Compensa o dano periférico e induz plasticidade, reorganizando o mapa neural cortical (Norena; Eggermont, 2005; Norena, 2011); e
- e) Diminui o esforço auditivo e cognitivo, promovendo bem-estar (Engineer et al., 2011; 2013).

Todas as justificativas acima indicam que o uso do AASI, além de compensar a perda auditiva, também pode promover a melhora da queixa de incômodo do zumbido.

Em 2010, Searchield et al. compararam dois grupos de 29 indivíduos com perda auditiva e tempo de zumbido similar, que receberam aconselhamento, mas, somente, um deles seguiu a indicação do uso do AASI. Concluíram que o uso do AASI foi capaz de promover melhora do zumbido,

além da melhora da audição, pois a redução (37%) na escala Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ) foi muito maior para o grupo que usou o AASI quando comparado ao que recebeu só o aconselhamento (13%).

Outros estudos mostram maior efetividade do AASI quando este é capaz de mascarar a sensação do zumbido e promover alívio. Isso acontece quando a resposta de frequências do AASI é abrangente e contempla a área de percepção do zumbido, cuja frequência pode ser determinada pela acufenometria (Schaette et al., 2010; Mcneill et al., 2012).

Conforme uma grande pesquisa (n=8.608) conduzida por Kochin et al., em 2011, tal objetivo é alcançado se a adaptação do AASI for realizada por um profissional qualificado, seguindo o protocolo de “melhores práticas” para seleção e adaptação de AASI; que inclui, dentre outros procedimentos, a mensuração dos níveis de desconforto sonoro e a verificação eletroacústica do desempenho do AASI por meio da medida *in situ* com microfone sonda. De acordo com a pesquisa, quase 45% das pessoas experimentam redução significativa do zumbido com o uso adequado de AASI, adaptado conforme tais recomendações.

Atualmente, a tecnologia AASI existente contribui de forma decisiva para a utilização desse recurso na redução do zumbido. Os sistemas compressivos limitam a percepção excessiva de sons fortes, permitem a adaptação em pacientes hiperacústicos ou com sensibilidade a sons. Estes sistemas também fornecem ganho acústico favorável para sons de intensidade fraca (fala ou sons ambientais), o que promove enriquecimento sonoro recomendável a esses indivíduos. O recurso evita o aumento da percepção do zumbido em ambientes extremamente silenciosos (contraste). Nesse sentido, outros recursos, como supressores de ruído e microfones direcionais automáticos, devem ser utilizados com cautela (Gatehouse et al., 2006; Hodgson et al., 2017).

A adaptação aberta (*open fit*) é outro recurso altamente recomendável para pacientes com zumbido. Além não ocluir o meato acústico externo (MAE), fato que, por vezes, aumenta a percepção do zumbido para alguns indivíduos,

permite que sons ambientais sejam ouvidos naturalmente por indivíduos com pouca ou nenhuma perda auditiva nas frequências graves. Pode ser tão eficiente quanto o molde convencional, além de ser mais confortável (Munhoes dos Santos Ferrari et al., 2007; Dillon, 2012).

Em 2013, Santos, em um ensaio clínico randomizado composto de 49 indivíduos com zumbido crônico e perda auditiva bilateral e simétrica, comparou a eficácia do uso do AASI *versus* AASI combinado a gerador de som. Os resultados mostraram que o AASI é igualmente eficaz na redução do incômodo do zumbido. Resultados semelhantes foram apontados por Parazzini et al. (2011) e Henry et al. (2015).

Em 2014, Hoare et al. revisaram 360 estudos sobre a eficácia do uso do AASI no controle do zumbido. Guiados pelo *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*, Higgins e Green (2011) identificaram, primeiramente, 69 artigos que abordavam o tema. Destes, só 13 eram ensaios clínicos randomizados. Ao final, somente um estudo controlado multicêntrico e randomizado enquadrou-se nos critérios (Parazzini et al., 2011). Foram estudados 91 pacientes com perda auditiva leve e zumbido que, conforme o protocolo da *Tinnitus Retraining Therapy* (TRT), beneficiar-se-iam tanto do uso de geradores de som como da amplificação convencional com adaptação aberta. Os resultados, obtidos ao longo de 1 ano após a intervenção, medidos com Escala Visual Analógica (EVA) e THI, foram estatisticamente idênticos às duas possibilidades.

3.4 Avaliação do zumbido

A subjetividade e a diversidade de sintomas associados ao zumbido tornam sua mensuração uma tarefa difícil. Uma avaliação completa deve abordar aspectos perceptuais, funcionais e emocionais. O impacto do zumbido na qualidade de vida do paciente e no exercício de suas funções diárias devem

ser considerados. Os questionários de autoavaliação foram criados com esta finalidade e são a melhor forma de avaliação desse impacto (Tyler, 1993).

O *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), desenvolvido por Newman et al., em 1996, é composto por 25 perguntas que medem os seguintes domínios: funcional, emocional e catastrófico. Ao lado do *Hearing Handicap Inventory for Adults* (HHIA), também desenvolvido pelos mesmos autores em 1990, constituem instrumentos importantes da avaliação do paciente com zumbido e perda auditiva. Quando utilizados em conjunto, indicam se a perda auditiva ou o zumbido causam o maior impacto na vida do paciente e, nesse sentido, qual seria a alternativa terapêutica mais adequada. Desta forma, são úteis na avaliação dos resultados de terapias sonoras X amplificação.

O THI é o questionário mais utilizado em pesquisas no mundo todo, dada sua robustez, reprodutibilidade (Newman et al., 1998), consistência interna e estabilidade, além da facilidade de aplicação. A estabilidade é o fator que reflete a concordância entre dois momentos ao longo do tempo (ex: meses). O THI é o único dentre tantos questionários que foi validado e adaptado culturalmente para o Português (Ferreira et al., 2005). A padronização das medidas de avaliação é cada vez mais necessária para comparação dos resultados das pesquisas e tratamentos e, nesse sentido, o THI vem sendo recomendado por especialistas como questionário de avaliação de tratamentos (Landgrebe et al., 2012). Embora tenha sido, inicialmente, criado para classificar o paciente conforme suas reações e incômodo, suas características psicométricas permitem que seja utilizado como instrumento de avaliação de resultados de tratamentos. Para tal, e baseado em um intervalo de confiança de 95%, uma diferença mínima de 20 pontos (pós – pré) se faz necessária para que a intervenção seja considerada clinicamente relevante (Newman et al., 2014). No entanto, recentemente, um estudo multicêntrico com 200 pacientes considerou que uma redução mínima de 7 pontos já poderia indicar melhora, e uma redução de 17 pontos ou mais indicaria melhora altamente significativa (Zeman et al., 2011).

No entanto, é interessante a aplicação de escalas menores e mais simples que revelem a magnitude ou o incômodo do zumbido de forma mais rápida. Escalas numéricas ou visuais são ideais para avaliação (Meikle et al., 2007). A escala visual analógica (EVA), método comumente utilizado na avaliação da dor crônica (Figueiredo et al., 2009), é também utilizada para avaliar intensidade ou incômodo do zumbido.

A EVA é usada como instrumento de validação de resultados em grande parte dos ensaios clínicos. Suas propriedades psicométricas foram avaliadas por Adamchic et al. (2012), a partir da análise dos resultados de um estudo placebo controlado, randomizado simples cego, para avaliar o uso da terapia de neuromodulação *Acoustic Coordinated Reset* (ACR - Tass et al., 2012).

A mensuração da magnitude do zumbido, de suas características perceptuais como intensidade, frequência e possibilidade de mascaramento, é realizada como parte da avaliação clínica e a determinação da frequência do zumbido, por exemplo, é essencial para terapias sonoras que enfatizem ou filtrem o estímulo utilizado, baseadas em tal informação, como o NTT (Davies, 2008), a *Tailor made notched music therapy* (Okamoto et al., 2010) e a ACR (Tass et al., 2012).

Além de compor a avaliação do paciente, as medidas de intensidade e nível mínimo de mascaramento (NMM) podem ser utilizadas após intervenções para avaliar seu efeito imediato, por exemplo, após a adaptação de mascaradores ou estimulação transcraniana.

Seguindo recomendações (Langguth et al., 2007; Landgrebe et al., 2012), as medidas psicoacústicas (intensidade e frequência), bem como o nível mínimo de mascaramento (NMM), também devem ser utilizados como parâmetro de avaliação de resultados de intervenções de longo prazo.

Geralmente, as medidas são obtidas por comparação, ou seja, o indivíduo seleciona um estímulo externo, cuja frequência ou intensidade assemelha-se à percepção de seu estímulo interno. O método, porém, pode ser bem diferente:

- a. quantidade de estímulos apresentados de cada vez;
- b. na forma como estes estímulos são apresentados, por exemplo, ascendente ou descendente;
- c. tipo de estímulo utilizado (tom puro, ruído de banda estreita, ou ruído branco);
- d. por meio de um audiômetro em cabina acusticamente tratada; e
- e. ipsilateral ou contralateralmente.

Hoare et al. (2014) examinaram a reprodutibilidade e confiabilidade destas medidas, e concluíram que a instrução para o aprendizado do método é de tal importância para resultados fidedignos, que a segunda medida dos estudos deveria ser considerada a inicial. Para a medida da intensidade do zumbido, a terceira medição é mais confiável. A medida da frequência do zumbido detém maior reprodutibilidade ao longo do tempo.

4 Casuística e Método

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

O presente estudo foi desenvolvido sob a forma de ensaio clínico autoemparelhado. Foram selecionados 19 pacientes dentre todos os que ingressaram no Grupo de Pesquisa em Zumbido do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para tratamento do zumbido, de janeiro de 2014 a janeiro de 2017. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A), antes do início do estudo. O projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram previamente aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob o número 611.174 em 09/04/2014 (Anexo B). O estudo obteve auxílio financeiro junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP-Bolsa Auxílio à Pesquisa nº 2013/06411-2 (Anexo C).

4.2 Critérios de Seleção

4.2.1 Critérios de inclusão

Para compor o estudo, foram selecionados indivíduos:

- adultos de 18 a 60 anos de idade;
- portadores de zumbido crônico e persistente (mais de 6 meses de duração);

- portadores de zumbido com grau de incômodo moderado, severo ou catastrófico (igual ou maior que 38), medido pelo *Tinnitus Handicap Inventory* (THI, Anexo D), traduzido e validado para a língua Portuguesa (Ferreira et al, 2005);
- com perda auditiva neurosensorial bilateral simétrica, de grau leve a severo (até 70 dBNA limiar auditivo); e
- sem experiência de protetização auditiva prévia.

O seguinte critério para simetria no audiograma foi considerado: diferença não superior a 15 dB em uma frequência e/ou 10 dB em duas ou mais frequências. Para o grau e classificação da perda auditiva, foram adotados os critérios propostos por Silman e Silverman (1997) e o *Bureau International d'Audio Phonologie* (BIAP) (1997).

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- 1) portadores de perdas auditivas unilaterais, condutivas ou mistas;
- 2) portadores de zumbido pulsátil, rítmicos e/ou mioclônicos;
- 3) indivíduos que pontuaram > ou igual a 7 na escala *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7, Lowe et al., 2008) e > ou igual a 9 na escala *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9 - Kronke et al., 2001) por apresentarem quadros sugestivos de ansiedade e depressão (Anexos E, F);
- 4) Indivíduos com déficits motores, visuais ou cognitivos significativos impeditivos à realização de procedimentos e manipulação do AASI;
- 5) indivíduos com histórico de claustrofobia, pela impossibilidade de realizar o exame de neuroimagem;

- 6) mulheres grávidas, em razão de contraindicação de injeção de solução contraste para obtenção da neuroimagem; e
- 7) pacientes com histórico de uso e abuso de drogas.

4.3 Métodos

4.3.1 Procedimentos

4.3.1.1 Avaliação clínica

Todos os procedimentos descritos a seguir foram realizados no Departamento de Otorrinolaringologia do HCFMUSP, especificamente no Grupo de Pesquisa em Zumbido. Após a avaliação clínica do médico otorrinolaringologista, os participantes foram submetidos a exames laboratoriais, incluindo BETAHCG (apenas para mulheres em fase reprodutiva, na ausência de uso de método contraceptivo), glicemia de jejum e hemoglobina glicada, para a exclusão de alterações metabólicas que interfiram na coleta dos dados por PET fluor-deoxi-glicose marcada com fluor-18 (^{18}F -FDG).

4.3.1.2 Avaliação auditiva

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação auditiva completa (sempre realizada pela mesma fonoaudióloga): audiometria tonal por via aérea e via óssea nas frequências de 250 Hz a 8.000 Hz, logaudiometria, medidas de imitância acústica e pesquisa dos Reflexos estapedianos contralaterais e ipsilaterais.

Como parte da avaliação do impacto da perda auditiva na qualidade de vida, os participantes responderam ao questionário: *Hearing Handicap Inventory for Adults* (HHIA – Anexo G) (Newman et al., 1990; Aiello et al., 2011). O questionário é composto por 25 perguntas, 12 questões avaliam o impacto da perda de audição nas atividades nas quais o indivíduo está engajado, e 13 questões de aspecto emocional avaliam a atitude e resposta emocional ao déficit auditivo. O paciente deve responder “sim” (4 pontos), “às vezes” (2 pontos) ou “não” (0 pontos). A escala varia de 0-100 pontos, sendo 0-16 ausência de incapacidade, 18-42 incapacidade leve a moderada, 44 ou superior incapacidade significativa. Quanto maior o índice obtido, maior será o incômodo atribuído à privação auditiva.

4.3.1.3 Avaliação do zumbido

Além da avaliação auditiva, os indivíduos foram submetidos à acufenometria, que procurou determinar as características psicoacústicas do zumbido:

a) Frequência (*Pitch*) do zumbido

Foram apresentados estímulos de várias frequências, de forma orientada e alternada, para que o paciente fosse capaz de identificar aquele que mais se assemelhasse à frequência de seu zumbido. Foram apresentados estímulos 10/15 dB acima do limiar auditivo, geralmente no ouvido contralateral ao zumbido referido. A pesquisa foi realizada com tom puro quando o zumbido era reportado como tonal. Já o *Narrow Band* (NB), que é um ruído de banda de frequência estreita, foi adotado quando o paciente referia seu zumbido como um chiado. A medida foi descrita em quiloHertz (kHz).

b) Intensidade (*Loudness*) do zumbido:

Após determinada a frequência do zumbido, estímulos nesta frequência foram apresentados de forma ascendente a partir do

limiar audiométrico. Preferencialmente, a cada 1 dB para que, ainda de forma comparativa, o paciente pudesse referir a intensidade mais parecida a seu zumbido. Foram considerados os valores subtraídos do limiar audiométrico, portanto, descritos em nível de sensação (NS).

c) Nível mínimo de mascaramento (NMM):

Um estímulo tonal ou ruído de banda estreita (NB) foi apresentado na orelha ipsilateral e foi pedido ao paciente que reportasse o momento em que tal estímulo “cobrisse” o zumbido. Assim como a pesquisa da intensidade, esta também foi descrita em NS. Esta medida revela o mínimo ruído necessário para “mascarar” o zumbido percebido pelo paciente. É utilizada, assim como a pesquisa da intensidade, como medida de magnitude do zumbido. Desta forma, recomendada para verificar alterações na percepção do zumbido, antes e depois de intervenções (Landgreebe et al, 2012).

Todas as medidas acima foram realizadas em triplicata (repetidas três vezes); sendo considerada como resposta final a média aritmética das três. Antes da avaliação, a fonoaudióloga orientava o paciente com relação aos procedimentos e às possíveis dificuldades no reconhecimento de sons “agudos” ou “graves”. A avaliação audiológica e as medidas psicoacústicas do zumbido foram realizadas dentro de cabina audiométrica, com fones supra-aurais TDH39. O equipamento utilizado foi um audiômetro Itera II (Madsen Aurical ICS, USA), calibrado conforme a norma ANSI S 3.6-1996. A mesma fonoaudióloga foi responsável pela realização de todos os procedimentos.

O incômodo do zumbido foi mensurado em todos os participantes de duas formas:

a) THI (*Tinnitus Handicap Inventory*)

Trata-se de questionário subjetivo de autoavaliação desenvolvido por Newman et al. (1996) e validado para a língua portuguesa por Ferreira et al. (2005). Composto de 25 perguntas distribuídas em escalas que abordam domínios funcionais, emocionais e catastróficos. O paciente pode responder

“sim”, “às vezes”, ou “não”, o que corresponde a 4, 2 ou 0 pontos, respectivamente. Quanto maior a pontuação (0-100), maiores serão os graus de incômodo e impacto do zumbido nos domínios avaliados:

- 0-16 pontos: desprezível;
- 18-36 pontos: leve;
- 38 – 56 pontos: moderado;
- 58 – 76 pontos: severo; e
- 78- 100 pontos: catastrófico.

b) Escala Visual Analógica - EVA

Esta escala é numérica e varia de 0-10 pontos. Com apoio visual, é solicitado ao paciente que atribua um valor para o incômodo provocado pelo zumbido.



Figura 4.1 - Escala visual analógica

4.3.1.4 Aconselhamento

Todos os pacientes elegíveis foram devidamente aconselhados após a avaliação clínica inicial. De forma geral, foram abordados os seguintes temas:

1. Explicação e orientação dos resultados da avaliação e exames;
2. Anatomia e fisiologia da audição;

3. Mecanismos geradores do zumbido (o processamento de informações sensoriais e as relações com o zumbido);
4. Associações negativas e o impacto na percepção do zumbido; e
5. Planejamento terapêutico

Além da sessão inicial de Aconselhamento, os pacientes também receberam orientações e esclarecimentos durante os encontros para acompanhamento e ajustes do AASI. Todo o Aconselhamento foi estruturado e realizado sempre pela mesma fonoaudióloga.

4.3.1.5 Neuroimagem (PET)

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de PET em dois momentos diferentes: (1) ao início da pesquisa e (2) após 6 meses de uso efetivo do AASI.

4.3.1.5.1 Protocolo de aquisição

As imagens de PET/CT com ^{18}F FDG foram obtidas em equipamento híbrido de PET/CT (GE Discovery®-710, / Waukesha, WI, com 16 detectores) no Serviço de Medicina Nuclear (Centro de Medicina Nuclear) do InRad/HCFMUSP.

Para a realização das imagens, foi orientado aos pacientes um preparo com jejum de, pelo menos, 6 horas antes do exame. O nível da glicemia capilar (necessário estar abaixo de 180 mg/dL) foi verificado em todos os pacientes. Após a administração intravenosa do radiofármaco ^{18}F FDG na atividade de cerca de 185 MBq (5mCi), os pacientes permaneceram em repouso, sem estímulos visuais ou sonoros durante 30 minutos. Não receberam qualquer orientação específica. Após o período de repouso, foram encaminhados à sala de exames, sendo posicionados em decúbito dorsal na mesa de exames. O

paradigma utilizado foi o estado de repouso. As imagens de tomografia computadorizada (CT) do crânio foram adquiridas imediatamente antes da aquisição das imagens de PET com o objetivo de geração de mapa de correção de atenuação.

As imagens foram adquiridas com protocolo 3D padronizado para cérebro, utilizando-se fator de zoom de 2,5mm, matriz 256 x 256. As contagens foram acumuladas por 15 minutos de tempo, por segmento analisado. O processamento foi realizado com método de reconstrução iterativa OSEM, e o algoritmo de processamento VUE Point FX (Time of flight), empregando-se quatro subgrupos e o número de interações de 16/grupo. O tamanho do pixel foi 1,17 mm. As imagens foram suavizadas com filtro padrão com *cut-off* de 3 mm. A tomografia computadorizada foi realizada com 120 kVp, 85 mAs e espessura de corte de 3,25 mm.

4.3.1.5.2 Processamento das imagens

As imagens foram adquiridas e armazenadas no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Após a aquisição, as imagens foram convertidas para o formato NIfTI com o programa dcm2niiGUI (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/dcm2nii.html>). Depois da conversão das imagens no formato NIfTI, utilizou-se o programa SPM (*Statistical Parametric Mapping*), versão 8 (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres*), implantado no programa MATLAB, versão R2012a (Mathworks Inc. Sherbon, MA) para as etapas seguintes de processamento e posterior análise das imagens. A seguir, as etapas do processamento:

a. Marcação da comissura anterior:

As imagens foram todas reorientadas na convenção neurológica e a coordenada 0,0,0 no volume (x, y, z) definida na comissura anterior, que é o

ponto de origem do processo de registro do voxel, conforme o atlas estereotáxico do cérebro humano de Talairach e Tournoux (1988).

b. Corregistro das imagens

Como foram realizados dois exames por paciente, realizou-se o corregistro do exame basal com o exame realizado 6 meses após para cada paciente. É um processamento no qual se faz um “registro interno” de cada paciente em relação a seus dois exames, utilizando-se um modelo de corpos rígidos. Optou-se por escolher como imagem referência, as imagens do exame realizado no período basal, que permanecem “estacionárias” enquanto as imagens “fontes”, do exame realizado após 6 meses, movem-se para coincidir com as imagens referências (exame basal).

c. Normalização espacial

A normalização espacial das imagens tem o objetivo de unificar as coordenadas das imagens de todos os pacientes em um mesmo molde (*template*) de PET que existe no próprio programa, e utiliza-se um método trilinear de interpolação, aplicando uma deformação elástica aos volumes cerebrais para que o mesmo voxel (unidade volumétrica da imagem) de cada estudo corresponda à mesma localização, ou seja, à mesma coordenada x, y e z.

d. Suavização das imagens

Após a normalização espacial de cada estudo, as imagens foram suavizadas com o filtro Gaussiano com FWHM (*full width at half maximum*) de 8 mm, com o objetivo de melhorar a relação sinal/ruído e diminuir as diferenças de sulcos e fissuras entre os indivíduos.

e. Construção do modelo estatístico

Para a análise estatística, realizou-se o ajuste nas diferenças de metabolismo glicolítico global entre os indivíduos estudados e entre os exames de cada indivíduo. Esta diferença de metabolismo glicolítico geralmente decorre de fatores como: diferenças de atividade radioativa administrada em cada exame, às diferenças de fração de concentração da glicose marcada no encéfalo por diversos fatores, como por exemplo, ansiedade, promovendo variação no metabolismo glicolítico cerebral global e que, portanto, devem ser normalizadas entre os dois exames de cada indivíduo e entre todos os envolvidos na análise estatística. Para realizar a normalização dos valores de concentração da glicose marcada em cada *voxel*, primeiramente, foi calculada uma média de concentração envolvendo todos os voxels do volume encefálico em cada indivíduo. Posteriormente, definiu-se um limiar, que neste estudo foi 0,8, que definiu os *voxels* remanescentes deste limiar, calculando-se uma nova média de concentração. O processo utilizado no presente estudo foi: *proportional scaling*, eliminando as diferenças existentes do metabolismo glicolítico global entre cada exame (Stamatakis et al., 1999).

4.3.1.6 Seleção e Adaptação de AASI

Todos os participantes foram adaptados com amplificação binaural para compensação da perda auditiva. Todo o processo de seleção do melhor AASI, adaptação física, ajustes, verificação eletroacústica e acompanhamento do uso, foi realizado sempre pela mesma fonoaudióloga. Apesar de diferentes dispositivos terem sido selecionados, alguns critérios foram respeitados. A seleção do melhor modelo foi baseada nos dados audiológicos, perfil, possibilidade de manuseio e manutenção do AASI, e rol de algoritmos e recursos que o modelo possuía. Desta forma, os modelos escolhidos possuíam as seguintes características:

- a. Retroauriculares;
- b. Circuito de amplificação digital, com faixa ampla de frequências;
- c. Sistema de compressão de área dinâmica ampla;
- d. Mecanismo limitador de saída acústica máxima;
- e. Cancelamento de *feedback* ou retroalimentação acústica, que permite adaptação do AASI com a orelha aberta, quando necessário. Este recurso minimiza os efeitos da oclusão e um possível aumento da percepção do zumbido quando esta ocorre;
- f. Registro de uso (*log*), o que permitiu o acompanhamento das horas de uso do AASI; e
- g. Gerador de som, presente na maioria dos modelos selecionados, opcional, uma vez que não foi ligado durante o estudo.

Os dispositivos eram flexíveis quanto à adaptação física, podendo ser utilizados com tubos de diversos tamanhos e pontas variadas, ou seja, desde olivas até micromoldes personalizados. Os modelos com receptor no canal também foram adaptados em alguns casos. O intuito era proporcionar ao paciente benefício e conforto no uso. Recursos tecnológicos adicionais, como direcionalidade e supressão de ruídos estiveram disponíveis como opcionais, pois não foram acionados durante o período do estudo.

Os modelos selecionados dotados dos recursos acima descritos foram: Verso TS 762DRW (GN RESOUND®), Taurus 175D (Beltone®), MENU5-m e MENU10-m (WIDEX®), Orion2S e Octiv+ (Sivantos®). O AASI foi testado e após adaptado, fornecido ao paciente por meio do Programa REOUVIR do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Com o intuito de garantir a efetividade do uso da amplificação sonora auditiva e orientar os participantes com relação aos benefícios desta no controle da percepção do zumbido, todos os pacientes foram acompanhados por um período de, no mínimo, 6 meses, em sessões individuais de aconselhamento e ajustes da amplificação.

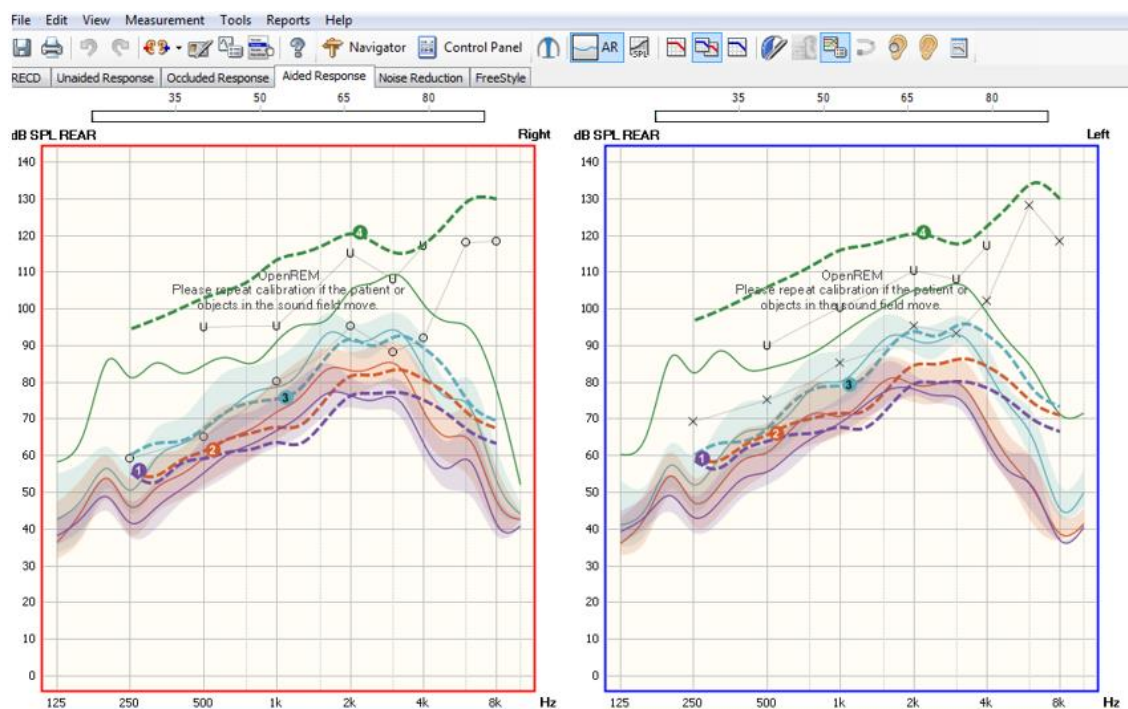
Após a adaptação do AASI, o paciente retornou em 1, 3 e 6 meses para os procedimentos acima. O protocolo da *National Acoustics Laboratories*, NAL NL-2 (Keidser et al., 2011) foi utilizado para prescrição e verificação do AASI. Este protocolo é abrangente com relação às inúmeras variáveis quanto à prescrição de ganho e saída acústica adequados a cada caso.

Os benefícios do AASI foram checados por meio de:

- a) Avaliação subjetiva do paciente para conforto físico e acústico: Por meio de perguntas simples realizadas em intensidades variadas, a compreensão e a qualidade sonora eram checadas;
- b) Testes de reconhecimento de fala com e sem AASI. Utilizaram-se listas de palavras dissílabas foneticamente balanceadas e sentenças (Russo et al., 2005). Tais testes não eram realizados em cabina acusticamente tratada, mas em sala fechada (ambiente com ruído de fundo fraco). O objetivo era verificar a melhora na recepção e discriminação de fala com AASI em ambiente do dia a dia;
- c) Verificação *in situ* do desempenho eletroacústico do AASI. (Anexo H). Este método, indispensável no protocolo de adaptação de AASI conforme ASHA, possibilitou a mensuração do ganho acústico fornecido pelo AASI, por frequência e intensidade. A compensação da perda auditiva foi garantida, conforme a prescrição da regra da NAL-NL2. Esta mensuração foi realizada da seguinte forma:
 1. Prévia ao exame, foi realizada a equalização sonora da sala;
 2. O paciente foi posicionado a 0º azimute da fonte sonora e o microfone sonda a ser introduzido no meato acústico externo (MAE), para a mensuração, foi calibrado;
 3. O microfone sonda foi então introduzido no MAE, a uma distância de 20 mm da entrada do meato para a

mensuração da resposta da ressonância natural da orelha externa;

4. O AASI foi posicionado e a partir de estímulos de fala digitalizada (*Digital Speech*), em várias línguas, mediu-se a resposta de ganho e a saída acústica fornecida pelo dispositivo, nas intensidades de 50, 65 e 80 dBNPS (nível de pressão sonora); e
5. A saída acústica máxima, mensurada a partir de estímulo tonal modulado de 85 dBNPS, também foi registrada. Esta medida é importante para garantir que estímulos sonoros fortes não atinjam os limites de desconforto do paciente.



Curvas de resposta de saída acústica para os estímulos de 55dB, 65dB,80dB, e 85dB NPS com o AASI acoplado na orelha

Figura 4.2 - Mensuração do AASI *in situ*

Para a programação e ajustes do AASI, foram usados um notebook Dell, interface de programação Noah link e cabos de programação fornecidos pelos respectivos fabricantes. Para a verificação eletroacústica, o equipamento Free FIT Aurical (GN Otometrics®) foi utilizado.

Após a avaliação clínica, audiológica e do zumbido, e aconselhamento individual, os pacientes foram agendados para a realização do PET e para a adaptação do AASI. Para a seleção e adaptação do AASI, um ou dois encontros foram necessários. O seguimento, que aconteceu no intervalo de 6 meses, ocorreu de acordo com o seguinte protocolo de retornos: 1 mês, 3 meses e 6 meses após a adaptação. Nestes encontros, os pacientes respondiam aos questionários de autoavaliação HHIA, THI e EVA. Ao término do período de 6 meses, a acufenometria e o PET foram novamente realizados.

A seguir, o fluxograma da pesquisa:

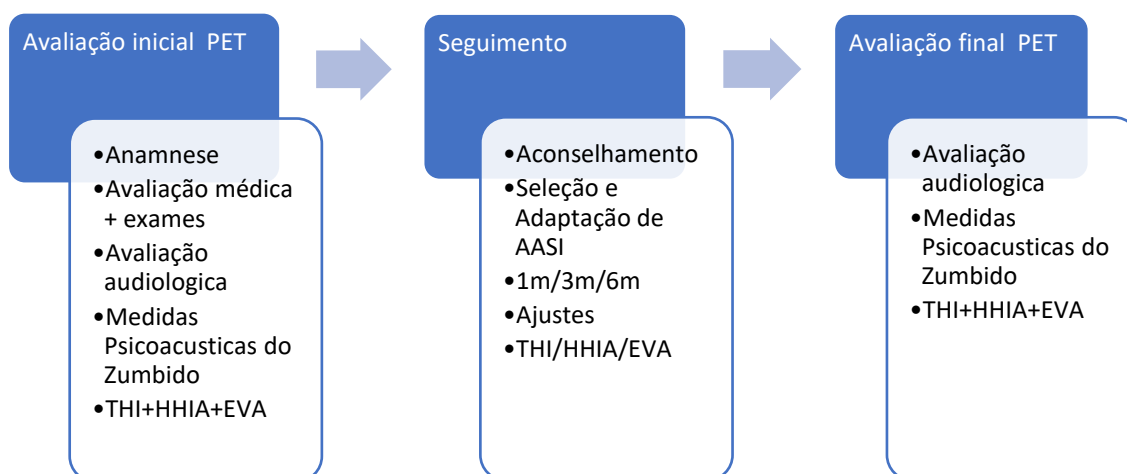


Figura 4.3 – Fluxograma do estudo

4.4 Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por sua frequência de distribuição. As variáveis quantitativas (idade, NMM, THI, HHIA, EVA) foram descritas por sua média, mediana e desvio-padrão. As associações estatísticas dos grupos antes e após AASI foram realizadas por meio do teste Wilcoxon pareado (Kirkwood; Sterne, 2006), para as variáveis intensidade, frequência do zumbido e NMM, e pelo Teste de Friedman (Neter et al., 1996), para as variáveis THI, HHIA, EVA, assumindo nível de significância estatística ($p < 0,05$).

Com relação às neuroimagens capturadas via PET, a análise quantitativa foi realizada por meio de comparações entre as condições estabelecidas: intrassujeito pré- X pós-tratamento, e situação grupo pré-tratamento x situação pós-tratamento. Para a comparação entre as condições grupo (basal) vs grupo (pós-intervenção), foi utilizado o teste t pareado (*Paired t-test*). No programa estatístico SPM (*Statistical Parametric Mapping*), cada voxel é considerado uma variável independente. Estas análises produziram mapas estatísticos paramétricos, que foram então convertidos em uma unidade de distribuição normal (escores Z). Adotamos como nível de significância estatística $p < 0,001$ ($Z > 3,09$), não corrigido para comparações múltiplas, com intuito de identificar áreas ativadas (percentual de ativação por área cortical mapeada). Em razão do imenso número de voxels, há muitas comparações, e foi necessária a correção para múltiplas comparações. Sendo assim, optou-se pelo método FWE (*Family-wise error rate*) com $p < 0,05$.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Dentre todos os pacientes que ingressaram no Grupo de Pesquisa em Zumbido do FCFMUSP, de janeiro de 2014 a janeiro de 2017, 19 pacientes enquadraram-se nos critérios do presente estudo, e foram, portanto, incluídos. A duração do estudo e o alto custo dos exames de neuroimagem delimitaram a amostra da presente pesquisa.

A casuística foi composta de dez pacientes do sexo feminino e nove do masculino, com idades que variavam entre 32 e 62 anos. A maioria dos pacientes apresentava zumbido crônico bilateral (n=17), apenas dois referiam ouvir o zumbido em uma das orelhas. As características estão descritas nos dados da Tabela 5.1. A idade dos pacientes, o tempo de zumbido e a lateralidade foram descritos com uso de medidas-resumo (média, desvio padrão, mediana, percentil 25 e percentil 75).

Tabela 5.1 - Características dos pacientes avaliados

Variável	Descrição (N = 19)
Idade (anos)	
média ± DP	47,8 ± 9,1
Tempo de zumbido (anos)	
média ± DP	12,3 ± 10,1
mediana (p25; p75)	10 (4; 16)
Zumbido bilateral, n (%)	
Não	2 (10,5)
Sim	17 (89,5)

DP (desvio padrão); p (percentil)

Todos os pacientes apresentavam zumbido crônico de grau moderado (n=11), severo (n=4), ou catastrófico (n=4), conforme a classificação do THI.

Os resultados do THI, HHIA e EVA, bem como as medidas psicoacústicas, intensidade (*loudness*), frequência (*pitch*) do zumbido, e o NMM também foram descritas por sua média e mediana e encontram-se na Tabela 5.2.

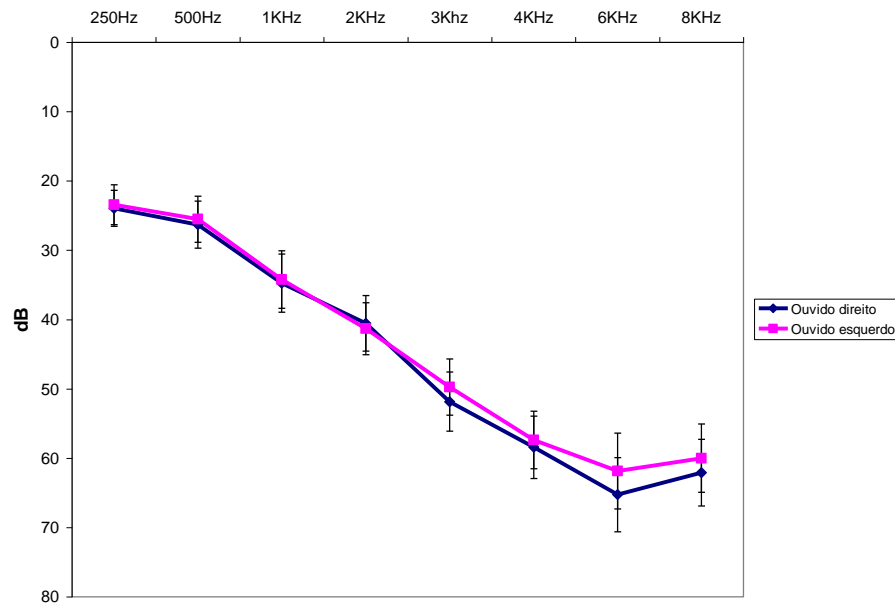
Tabela 5.2 - Medidas iniciais de avaliação do zumbido e perda auditiva

Variável	Média	Desvio-padrão	Mediana	p25; p75
EVA zumbido	8,4	± 1,2	8	(8; 10)
Frequência do zumbido (Hz)	6.692,1	± 3.584,6	6.000	(4.000; 8.000)
Intensidade do zumbido (dBNS)	6,1	± 4,5	5	(3; 8)
NMM (dBNS)	6,4	± 3,2	6	(3; 9)
THI	56,9	± 15,5	50	(44; 6)
HHIA	54,9	±27	52	(36; 7)

p 25 (percentil), p75 (percentil), Hz (Hertz), dbNS (nível de sensação em decibéis), NMM (nível mínimo de mascaramento), ± (mais ou menos), teste de Wilcoxon

Com relação à perda auditiva, 17 pacientes apresentavam perdas de configuração descendente, um paciente apresentava perda auditiva de configuração plana e o último de configuração ascendente. Os graus de perda auditiva variavam de leve a moderado.

As características audiométricas do grupo de 19 pacientes estão ilustradas com o uso do gráfico de linha representando as médias em cada frequência e os respectivos erros-padrões. As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e as tabelas foram elaboradas com uso do *software* Microsoft-Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.



Resultados audiométricos para as duas orelhas (média e erro padrão); dB (decibéis); Hz (Hertz)

Figura 5.1 - Perfil audiométrico dos pacientes

5.2 Resultados

5.2.1 Resultados comportamentais

Os resultados dos questionários de autoavaliação THI, HHIA, seus domínios e a EVA foram descritos conforme o momento de avaliação: inicial, após 1 mês, 3 meses e 6 meses de uso de AASI (medida final), Os resultados foram comparados com o uso de testes de Friedman (Neter et al., 1996).

Tabela 5.3 - Resultados dos questionários, conforme o momento da avaliação

Variável	Inicial	1º mês	3º mês	6º mês	P
EVA					<0,001
média ± DP	8,4 ± 1,2	6,2 ± 2,3	5,3 ± 2,1	4,5 ± 2,4	
mediana (p25; p75)	8 (8; 10)	7 (5; 8)	5 (4; 7)	4 (2; 7)	
THI					<0,001
média ± DP	56,9 ± 15,5	37,6 ± 14,7	33,7 ± 16,3	30,5 ± 20,8	
mediana (p25; p75)	50 (44; 66)	38 (28; 50)	34 (20; 44)	32 (14; 40)	
Funcional					<0,001
média ± DP	26,7 ± 7,4	16,7 ± 7,0	15,2 ± 7,5	13,4 ± 9,8	
mediana (p25; p75)	24 (22; 32)	16 (12; 24)	14 (10; 20)	12 (4; 22)	
Emocional (THI)					0,001
média ± DP	20,8 ± 7,1	13,7 ± 6,8	11,5 ± 8	11,2 ± 8	
mediana (p25; p75)	18 (16; 26)	14 (8; 16)	10 (6; 18)	12 (6; 16)	
Catastrófico					0,006
média ± DP	10,2 ± 4,9	7,1 ± 4,3	7,4 ± 3,8	5,7 ± 5,8	
mediana (p25; p75)	10 (6; 14)	8 (4; 10)	8 (4; 10)	2 (0; 10)	
HHIA					0,005
média ± DP	54,9 ± 27,0	33,4 ± 20,7	28,7 ± 22,3	26,7 ± 23,4	
mediana (p25; p75)	52 (36; 72)	36 (16; 46)	18 (16; 38)	20 (8; 34)	
Social					0,004
média ± DP	26,8 ± 13,1	17,5 ± 11,8	14,6 ± 12,2	12,9 ± 10,7	
mediana (p25; p75)	24 (18; 36)	18 (4; 24)	10 (6; 24)	10 (6; 16)	
Emocional					0,001
média ± DP	28,1 ± 14,6	15,8 ± 10,4	14,1 ± 11,5	13,2 ± 12,3	
mediana (p25; p75)	26 (16; 40)	16 (8; 22)	10 (8; 18)	10 (4; 16)	

p (nível de significância estatística), EVA (escala visual analógica), DP (desvio padrão), p25 (percentil), p75 (percentil), THI (*Tinnitus Handicap Inventory*), HHIA (*Hearing Handicap Inventory for Adults*), Teste de Friedman.

A Tabela 5.3 mostra os resultados e a significância estatística ($p < 0,05$) ao longo dos momentos de avaliação (inicial, 1, 3, 6 meses de uso do AASI). O THI, o HHIA e seus domínios e a EVA, apresentaram redução estatisticamente significativa.

Os testes de Friedman foram seguidos de comparações múltiplas não paramétricas para dados pareados, quando os resultados foram estatisticamente significativos. Desta forma, pudemos avaliar entre quais momentos ocorreram as diferenças quando apresentaram significância estatística.

Tabela 5.4 - Comparação entre os diferentes momentos de avaliação para THI, HHIA e EVA

Variável	Comparação	Valor Z	P
EVA	Inicial VS 1º mês	4,22	<0,001
	Inicial VS 3º mês	5,42	<0,001
	Inicial VS 6º mês	6,26	<0,001
	1º mês VS 3º mês	1,20	0,229
	1º mês VS 6º mês	2,03	0,042
	3º mês VS 6º mês	0,83	0,405
THI	Inicial VS 1º mês	3,98	<0,001
	Inicial VS 3º mês	5,09	<0,001
	Inicial VS 6º mês	5,52	<0,001
	1º mês VS 3º mês	1,11	0,267
	1º mês VS 6º mês	1,54	0,123
	3º mês VS 6º mês	0,43	0,666
Funcional	Inicial VS 1º mês	4,62	<0,001
	Inicial VS 3º mês	4,93	<0,001
	Inicial VS 6º mês	5,36	<0,001
	1º mês VS 3º mês	0,31	0,758
	1º mês VS 6º mês	0,74	0,459
	3º mês VS 6º mês	0,43	0,666
Emocional (THI)	Inicial VS 1º mês	3,02	0,003
	Inicial VS 3º mês	4,72	<0,001
	Inicial VS 6º mês	3,98	<0,001
	1º mês VS 3º mês	1,70	0,090
	1º mês VS 6º mês	0,96	0,339
	3º mês VS 6º mês	-0,74	0,459
Catastrófico	Inicial VS 1º mês	2,68	0,007
	Inicial VS 3º mês	2,77	0,006
	Inicial VS 6º mês	4,32	<0,001
	1º mês VS 3º mês	0,09	0,926
	1º mês VS 6º mês	1,63	0,102
	3º mês VS 6º mês	1,54	0,123
HHIA	Inicial VS 1º mês	2,10	0,036
	Inicial VS 3º mês	3,33	<0,001
	Inicial VS 6º mês	4,32	<0,001
	1º mês VS 3º mês	1,23	0,218
	1º mês VS 6º mês	2,22	0,026
	3º mês VS 6º mês	0,99	0,324
Social	Inicial VS 1º mês	1,20	0,229
	Inicial VS 3º mês	2,99	0,003
	Inicial VS 6º mês	4,19	<0,001
	1º mês VS 3º mês	1,79	0,074
	1º mês VS 6º mês	2,99	0,003
	3º mês VS 6º mês	1,20	0,229
Emocional (HHIA)	Inicial VS 1º mês	3,64	<0,001
	Inicial VS 3º mês	3,82	<0,001
	Inicial VS 6º mês	4,87	<0,001
	1º mês VS 3º mês	0,18	0,853
	1º mês VS 6º mês	1,23	0,218
	3º mês VS 6º mês	1,05	0,295

Comparações múltiplas não paramétricas para dados pareados

VS (versus), EVA (escala visual analógica), DP (desvio padrão), p25 (percentil), p75 (percentil), THI (Tinnitus Handicap Inventory), HHIA (Hearing Handicap Inventory for Adults).

Os resultados da Tabela 5.4 demonstram redução estatisticamente significativa dos resultados iniciais para o primeiro mês de uso do AASI e, subsequentemente, nos demais, para todos os questionários avaliados, com exceção do HHIA ($p=0,036$) que demonstrou redução significativa a partir do primeiro mês de uso ($p < 0,001$), para os terceiro e sexto meses de uso do AASI.

Os domínios emocionais e catastróficos do THI também mostraram maior redução ao compararmos os resultados iniciais com os resultados dos terceiro e sexto meses, respectivamente.

O domínio do HHIA só demonstrou diferença estatística da medida inicial para o sexto mês de uso do AASI.

As medidas psicoacústicas do zumbido foram descritas nos momentos iniciais e finais de avaliação com uso de medidas-resumo e comparadas com uso de testes Wilcoxon pareado (Kirkwood; Sterne, 2006).

Tabela 5.5 - Comparação das medidas psicoacústicas do zumbido após AASI

Variável	Inicial	6º mês	P
Frequência do zumbido (Hz)			0,507*
média ± DP	6692,1 ± 3584,6	6157,8 ± 3197,4	
mediana (p25; p75)	6000 (4000; 8000)	6000 (4000; 8000)	
Intensidade do zumbido (dBNS)			0,297*
média ± DP	6,1 ± 4,5	5 ± 2,2	
mediana (p25; p75)	5 (3; 8)	4 (3; 7)	
NMM (dBNS)			0,047*
média ± DP	6,4 ± 3,2	5,2 ± 2,7	
mediana (p25; p75)	6 (3; 9)	5 (3; 7)	

DP (desvio padrão), p25 (percentil), p75 (percentil), Hz (Hertz), dbNS (nível de sensação em decibéis), NMM (nível mínimo de mascaramento), ± (mais ou menos), p (significância estatística)

Conforme os resultados ilustrados na tabela 5.5, o NMM foi reduzido de forma estatisticamente significativa após 6 meses de uso do AASI ($p = 0,047$). A intensidade do zumbido apresentou redução, mas não significativa. Foi possível observar alterações na frequência do zumbido: diminuição ($n=5$); aumento da frequência ($n=4$), mas não houve alteração para os outros dez pacientes.

Dentre todas as características do zumbido dos pacientes avaliados: lateralidade, intensidade, frequência, tipo de zumbido, o tempo de zumbido era bem diferente entre os pacientes. Para verificar se o tempo de zumbido seria uma covariável importante na análise dos resultados, foram criadas medidas de diminuição das escalas ao longo dos 6 meses de uso do AASI, com o uso da correlação de Spearman.

A Tabela 5.6 mostra que apenas a diminuição no NMM apresentou correlação inversa estatisticamente significativa com o tempo de zumbido ($r = -0,559$ e $p = 0,013$), ou seja, quanto maior o tempo de zumbido menor foi a redução na escala NMM.

Tabela 5.6 - Correlação tempo de zumbido e redução nos questionários e medidas

Variável	Tempo de zumbido (anos)	
	Correlação (r)	P
Diminuição EVA	-0,016	0,947
Diminuição Intensidade	-0,261	0,280
Diminuição NMM	-0,559	0,013
Diminuição THI	-0,257	0,288
Diminuição Funcional	-0,086	0,726
Diminuição Emocional (THI)	-0,249	0,305
Diminuição Catastrofico	-0,178	0,465
Diminuição HHIA	0,033	0,893
Diminuição Social	-0,019	0,937
Diminuição Emocional (HHIA)	0,090	0,715

Correlação de Spearman

NMM (nível mínimo de mascaramento), EVA (escala visual analógica), THI (*Tinnitus Handicap Inventory*), HHIA (*Hearing Handicap Inventory for Adults*), p (significância estatística).

Tabela 5.7 - Correlação redução do THI e demais questionários

Correlação		Diminuição THI	Diminuição Funcional	Diminuição Emocional (THI)	Diminuição Catastrófico
Diminuição EVA	r	0,350	0,284	0,262	0,411
	p	0,142	0,239	0,279	0,080
Diminuição Intensidade	r	0,092	-0,004	0,237	0,005
	p	0,707	0,987	0,328	0,985
Diminuição NMM	r	0,488	0,390	0,528	0,312
	p	0,034	0,099	0,020	0,194
Diminuição HHIA	r	0,457	0,485	0,504	0,034
	p	0,049	0,035	0,028	0,889
Diminuição Social (HHIA)	r	0,398	0,443	0,445	-0,068
	p	0,092	0,058	0,056	0,783
Diminuição Emocional (HHIA)	r	0,481	0,501	0,491	0,153
	p	0,037	0,029	0,033	0,533

Correlação de Spearman

NMM (nível mínimo de mascaramento), EVA (escala visual analógica), THI (*Tinnitus Handicap Inventory*), HHIA (*Hearing Handicap Inventory for Adults*), p (significância estatística), r (correlação estatística).

Pela Tabela 5.7, verificou-se que a diminuição do THI total e o domínio emocional apresentaram correlação direta estatisticamente significativa com a redução nas escalas NMM, HHIA e o domínio emocional da escala HHIA ($r > 0$ e $p < 0,05$); e a diminuição no domínio funcional do THI apresentou correlação direta estatisticamente significativa com o HHIA e o domínio emocional do HHIA.

5.2.2 Resultados do PET

Todos os 19 pacientes do estudo foram submetidos ao exame FDG/PET em duas situações: pré-adaptação de AASI e pós-uso efetivo de AASI por 6 meses. As imagens obtidas foram normalizadas, processadas e as situações intrassujeito pré X pós-intervenção, e grupo pré-intervenção x situação pós-intervenção, foram analisadas estatisticamente pelo programa SPM, responsável por todas as etapas acima descritas. Este programa também forneceu todos os resultados, demonstrando as áreas cerebrais de aumento ou diminuição do metabolismo glicolítico em estado de repouso, analisadas *voxel* a *voxel*. Apenas *voxels* que sobreviveram corrigidos (FWE) para todo o volume analisado ($p < 0,001$) foram aceitos. Os resultados encontram-se ilustrados por meio de imagem e tabela contendo os dados de localização dos *voxels* nas coordenadas x, y e z padronizadas por Tailarach e Tournoux (1988), além dos valores de significância dos *voxels* e *clusters*, número de *voxels* de cada *cluster* e seus valores de significância corrigidos, após correção de comparações múltiplas.

A primeira análise realizada foi a do volume cerebral total. Para compor a segunda análise e reforçar a especificidade dos achados, foi aplicada uma máscara contendo regiões de interesse (ROIs) pré-determinadas: área de Broadmann (BA) 41, BA 42, BA 22, amígdala (D&E), córtex frontalmedial (D&E), córtex cingulado posterior (D&E), giro para-hipocampal, precúneo (D&E), córtex frontal inferior (D&E), sulco parietal inferior (D&E), e cerebelo (Anexos I, J, K, L).

Tabela 5.8 - Aumento do metabolismo glicolítico após 6 meses de uso de AASI

<i>pos > pre</i> area	<i>Voxel</i>	<i>Z score</i>	<i>cluster</i>		
	<i>MNI coordinates</i> X,Y,Z		<i>p FWE corr</i>	<i>p uncorr</i>	<i>p FWE corr</i>
BA 11 E	-12 26 -14	5.35	0.004	0.000	0.000
Área frontal	-26 42 -2	4.93	0.025		
	-10 24 16	4.93	0.025		
	42 -50 0	4.82	0.039		
caudado	20 18 14	5.06	0.015	0.007	0.053
BA 20 D	54 -22 -20	4.83	0.038	0.000	0.000

MNI (*Montreal Neurological Institute*); D (direita); E (esquerdo); *p FWE corr* ($p < 0,05$ significância corrigida para comparações múltiplas- *family wise error rate*); *p uncorr* (não corrigido); BA 11 L (área de Broadmann 11 à esquerda- giro orbitofrontal, giro reto e parte anterior do giro frontal superior); BA 20 D (área de Broadmann 20 à direita- giro temporal inferior)

A primeira análise revelou *voxels* e *clusters* significativos de aumento de consumo glicolítico para áreas frontais, correspondentes à área BA11: córtex orbitofrontal superior, médio e inferior, parte anterior da ínsula e do córtex cingulado anterior, caudado, giro reto, giro inferior operculo, lobo olfatório. Outras áreas frontais à esquerda também aparecem só na análise do cluster. No hemisfério direito, o giro temporal inferior mostra-se como significativo *para voxel e cluster* (Figura 5.2).

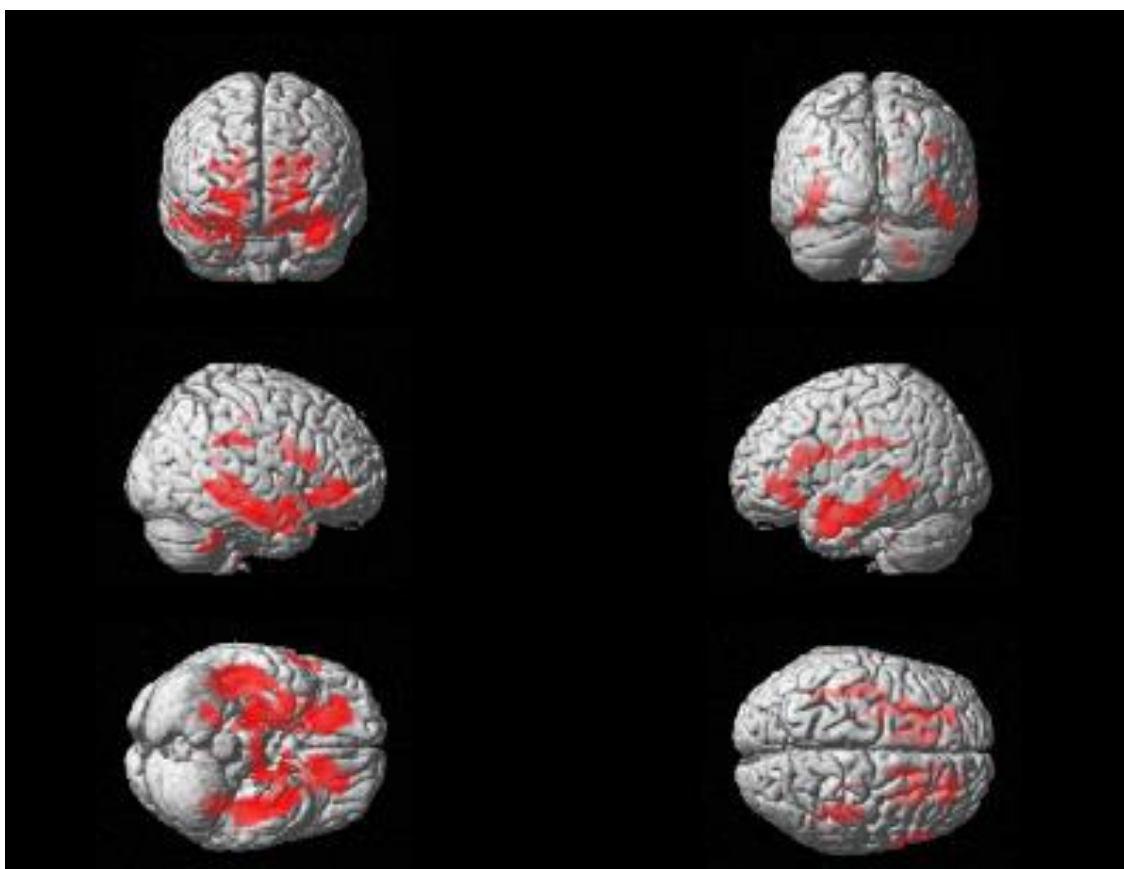


Figura 5.2 - Áreas de aumento do consumo glicolítico após 6 meses de uso de AASI

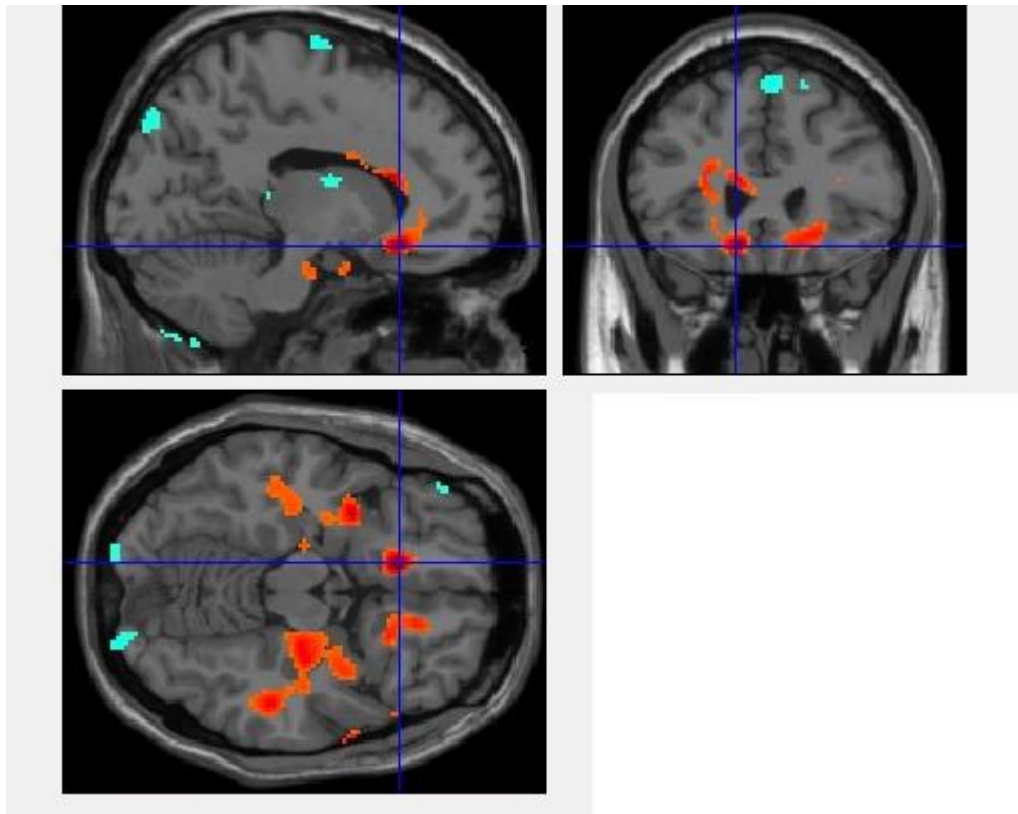


Figura 5.3 - Áreas de aumento do consumo glicolítico após correção estatística ($p < 0,001$) (em vermelho). As áreas da BA 11 à esquerda mostraram significância estatística para análise *voxel-voxel* e *cluster*

No entanto, nenhuma das áreas sobreviveu após a segunda análise com a máscara já mencionada.

O mesmo procedimento foi realizado para diminuição do consumo glicolítico, e o cerebelo direito mostrou significância estatística em todas as análises realizadas.

Tabela 5.9 - Redução do metabolismo glicolítico após 6 meses de uso de AASI

<i>Pré>pós</i> Area	<i>voxel</i>		<i>p</i> FWE corr	<i>cluster</i>	
	MNI coordinates X,Y,Z	Z score		<i>p</i> uncorr	<i>p</i> FWE corr
Cerebelum D	12 -76 -52	5.12	0.012	0.001	0.008
BA 19 E	-2 -84 36	4.16	0.350	0.001	0.011
<i>pré > pós</i> máscara					
Cerebelum D	12 -76 -52	5.12	0.003	0.009	0.029

MNI (*Montreal Neurological Institute*); D (direito); E (esquerdo); BA (área de Broadmann); *p* FWE corr (*p* <0,05 significância corrigida para comparações múltiplas- *family wise error rate*); *p* uncorr (não corrigido)

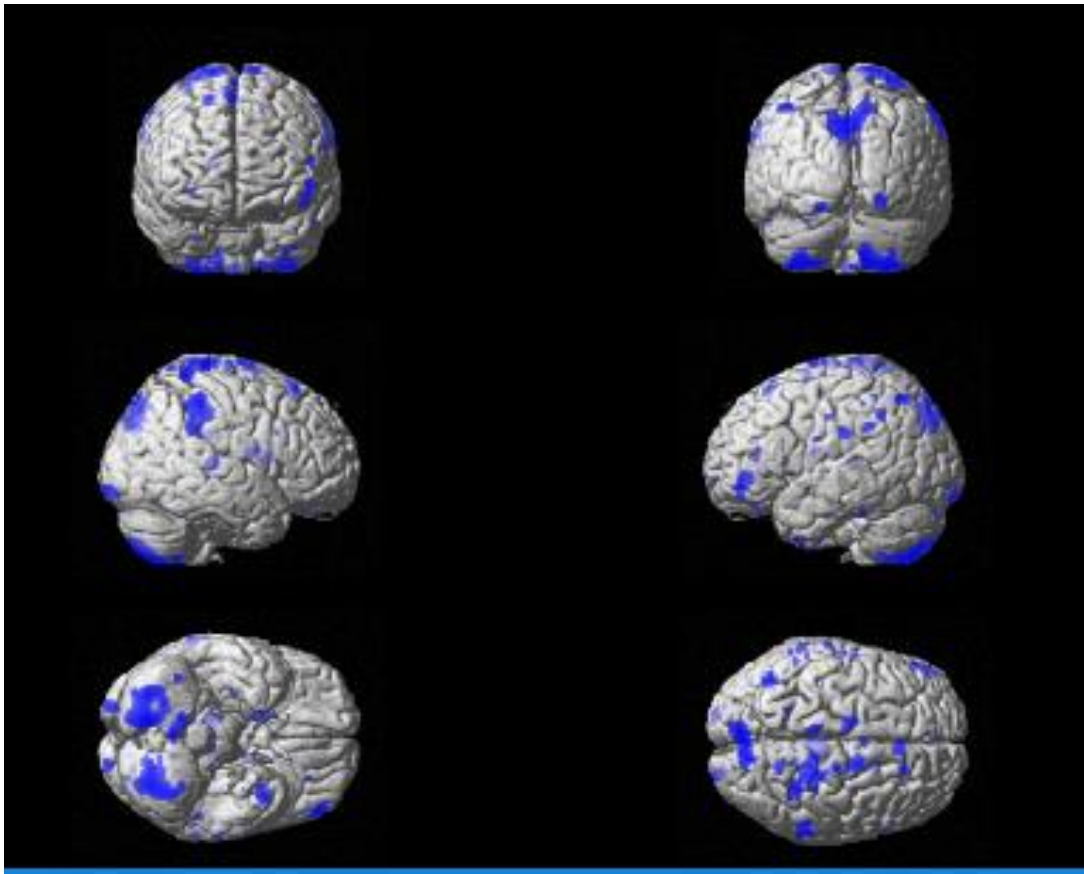


Figura 5.4 - Áreas de redução do consumo glicolítico após 6 meses de uso de AASI

O cerebelo apresentou redução do metabolismo glicolítico após correção estatística ($p < 0,001$), na análise *voxel a voxel* e no *cluster*. A Área de Broadmann 19, uma área de associação do córtex visual, também apresentou redução, quando analisada no cluster. A mesma máscara (ROIs) foi aplicada e, desta vez, somente o cerebelo mostrou redução do metabolismo com relevância estatística.

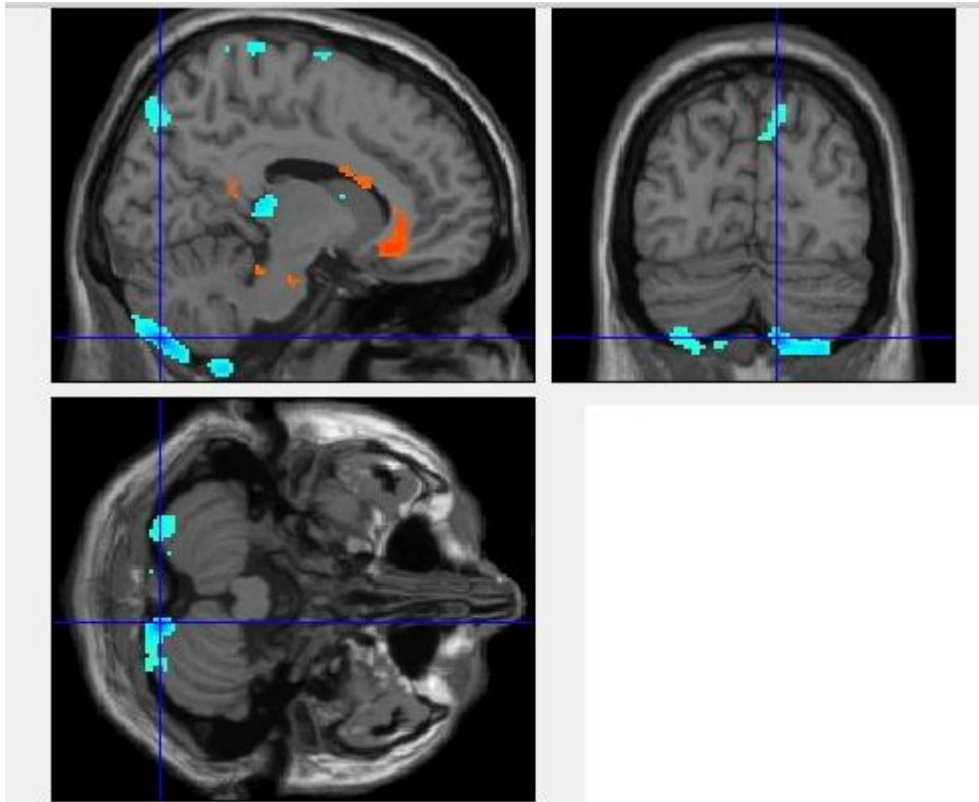


Figura 5.5 - Áreas de redução do consumo glicolítico após correção estatística ($p < 0,001$), e máscara (ROIs) (em azul)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A análise crítica dos achados, inicialmente, aborda os resultados comportamentais da intervenção realizada.

Como dito anteriormente o AASI é a primeira opção terapêutica para pacientes com zumbido e perda auditiva associada e os recursos tecnológicos atuais devem ser empregados para trazer mais conforto e facilitar a adaptação a esses pacientes.

Dada a amostra estudada, alguns fatores parecem ter contribuído para a adaptação dos pacientes ao AASI e à melhora da percepção do zumbido: perda auditiva maior nas frequências agudas na maioria dos indivíduos, grau leve ou moderado, preservação das frequências graves, o que coincide com o observado por McNeill et al. (2012). A adaptação física de AASI com orelha aberta também pode ter contribuído para o conforto por evitar a oclusão do MAE e possível piora da percepção do zumbido. Entretanto, estudo randomizado desenhado para testar tal hipótese (Munhoes dos Santos Ferrari et al., 2007) não observou diferença estatística entre os grupos ao comparar adaptação aberta e fechada em indivíduos com zumbido e perda auditiva associada.

Os escores do HHIA quanto ao impacto da perda auditiva nos domínios sociais e emocionais mostram redução significativa ao longo dos 6 meses de uso de AASI, em concordância com a melhora constante e gradual referida pelos pacientes. O aspecto social identifica situações de vida onde a compreensão de fala se faz necessária para a comunicação efetiva. Este reduziu significativamente quando comparados os 1º e 6º meses, diferentes do domínio emocional cuja diminuição significativa já pode ser observada no 1º mês de uso de AASI. Tal diferença pode ser explicada pelo período de aclimatização, que pode levar até 2 meses (Taylor, 2007), e ainda pelo ajuste fino da regulagem de AASI, feita progressivamente ao longo dos retornos, que

permite melhor aproveitamento do ganho acústico e dos algoritmos disponíveis.

Outro fator indispensável para a efetividade da intervenção foi o tempo de uso de AASI por dia. O registro ou *datalog* mostra aumento gradual do número de horas de uso (média de $7,2 \pm 3,1$ no 1º mês e de $9,1 \pm 3$ no 6º mês). Tal variável, além de possibilitar a melhora esperada das dificuldades de audição, também interfere no tempo diário que o paciente escuta e se incomoda com seu zumbido, o que influi diretamente na habituação.

O aconselhamento, realizado individualmente para todos os pacientes ao início da intervenção e retomado se necessário a cada retorno, também foi crucial para a adesão ao uso de AASI.

A redução dos escores do THI e EVA reforça tal fato de forma clínica e estatisticamente significativa. Considerou-se redução de 20 ou mais pontos no THI como clinicamente significativa. Tal magnitude de redução pode ser de modo específico observada no THI total e em seu domínio funcional. Os domínios emocional e catastrófico apresentaram redução significativa, sem, no entanto, atingir o ponto de corte previamente estipulado como clinicamente significativo.

A EVA também apresentou redução estatisticamente significativa ao longo dos 6 meses ($p < 0,001$).

Nossos resultados concordam em grande parte com os de Parazzini et al. (2011) que compararam duas estratégias de terapia sonora, AASI digital aberto versus gerador de som, na reabilitação de pacientes com zumbido. Os autores utilizaram as mesmas variáveis de mensuração (THI e EVA) e observaram melhora altamente significativa em ambos os grupos a partir do 3º mês de terapia. Houve redução estatisticamente significativa dos escores de incapacidade referida a cada 3 meses, o que progrediu até 1 ano de acompanhamento.

Em nossa casuística, as características psicoacústicas do zumbido (frequência e intensidade) sofreram modificações relevantes em alguns pacientes, porém, na média geral, tais diferenças não culminaram em

estatística significativa. No entanto, o NMM mostrou redução estatística significativa 6 meses após uso de AASI. Esta informação revela ser preciso um estímulo mais fraco, de menor Nível de Pressão Sonora (NPS), para “mascarar” a percepção do zumbido. Desta forma, este dado pode ser considerado um índice de melhora da magnitude do zumbido.

A variável tempo de zumbido foi cruzada com outras como THI, EVA, HHIA e características psicoacústicas. A mesma mostrou correlação inversamente proporcional ao NMM, ou seja, quanto maior o tempo de zumbido menor a redução do NMM. Tal achado pode ser explicado, por exemplo, presumindo que quanto maior o tempo de zumbido maior será o número de redes neurais e de estruturas cerebrais implicadas na percepção do mesmo e, portanto, maior a dificuldade em se estabelecer mudanças na neuroplasticidade e na percepção da magnitude do zumbido que sejam mais difíceis de ocorrer. De qualquer forma, seria necessário maior tempo de estimulação e amostra maior antes que se possa confirmar tal evidência.

A correlação direta e estatisticamente significativa entre a redução do THI, HHIA e NMM faz todo o sentido, já reportada em vários estudos (Hoare et al., 2014). O uso efetivo de AASI, além de compensar as dificuldades auditivas, promove alívio na percepção da magnitude do zumbido, já que pode mascarar a sensação de forma parcial ou total. Além do mais, o estímulo acústico induz plasticidade ao longo do tempo.

A interpretação de resultados de estudos em Neuroimagem depende não só da técnica e método utilizados, mas principalmente do entendimento dos conceitos aplicados.

Primeiramente, é preciso separar estudos realizados sob paradigmas diferentes, pois estes refletem informações também distintas. Uma tarefa direcionada resulta em ativação de áreas cerebrais específicas implicadas à modalidade sensorial alvo do estímulo ou paradigma. Tal ativação é realçada quando a tarefa é comparada à situação-controle (em repouso). A diminuição da ativação de áreas na vigência de determinada tarefa pode significar distância ou ausência de seu engajamento na atividade apresentada. Ou

simplesmente o redirecionamento do fluxo sanguíneo desta região, para manutenção do equilíbrio hemodinâmico. Em um ataque epilético, por exemplo, as regiões envolvidas podem requerer até o dobro de fluxo de sangue usual (Lamusuo et al., 2001; Ono, 2003).

Outra interpretação é sob o olhar da funcionalidade. A diminuição de ativação de áreas remotas às áreas hiperativadas e não implicadas no paradigma designado pode refletir, na verdade, supressão ou “gating”, ou seja, um filtro e/ou bloqueio ao excesso de informação sensorial irrelevante no desempenho de tal tarefa.

Com o advento do PET, na década de 1990, pesquisadores começaram a perceber áreas cerebrais hipoativadas diante de tarefas cognitivas, envolvendo percepção, linguagem e atenção, se comparadas a seus estados de repouso. Ou seja, eram “ativadas” quando estavam em repouso. Em 2001, Raichle et al. pela primeira vez cunharam o termo “*default mode*” ou “modo repouso” ou “modo passivo” para descrever o funcionamento do cérebro em estado de repouso. Em 2008, Bucker et al. batizaram tais áreas do cérebro como “desativadas”, já que as mesmas assim estavam diante de tarefas atencionais.

A descoberta de uma rede do cérebro que se encontra “ativa” durante o estado de repouso foi um marco. Entretanto esta rede relacionada ao descanso, apesar de não ter ligação com variáveis externas (estímulos sensoriais ou coordenação de movimentos), é bem mais ampla do que se imagina. O estado de descanso ou repouso serve para lembrar ações do dia e criar padrões, executar organização em larga escala e prever ações futuras, além de fortalecer conexões entre os neurônios que codificam traços de comportamento.

O estudo do cérebro em repouso revela, portanto, não “áreas ativadas”, e sim “áreas ativas”. Desta forma, é possível saber as diferenças entre as condições: sob tarefa e sob repouso. Conforme Lanting et al. (2009), se a tarefa apresentada não modula o zumbido, o paradigma subtraído da condição

repouso pode não ser o melhor método para pesquisar a atividade neural relacionada ao zumbido.

Nesse sentido, a escolha do método do presente estudo parece estar de encontro com as constatações acima apresentadas, e os objetivos do presente estudo.

Primeiramente, para a realização do exame, após a injeção do radiofármaco, os pacientes permaneceram 30 min em sala silenciosa, com orientação para descansar, não utilizar celular ou qualquer outra distração cognitiva. O ruído ambiental, apesar de variável, não ultrapassava 45 DBNPS, medidos com decibelímetro, o que permite a percepção do zumbido. Todos os pacientes foram questionados a *posteriore* e, com exceção de uma, todos afirmaram ainda perceber o zumbido em tal situação. A paciente em questão, referiu no segundo exame, após 6 meses do uso de AASI, que dificilmente percebia seu zumbido, salvo situações de extremo silêncio e com a atenção dirigida.

Desta forma, ainda que em repouso, o zumbido podia ser percebido pela maioria dos pacientes. Sabemos que a percepção do zumbido pode ser ainda maior e mais incômoda nessas situações. O objetivo do presente estudo foi subtrair diferenças nos mapas neurais de repouso de pacientes, antes e 6 meses após o uso de AASI; além de comparar resultados comportamentais que, como acima citados, mostram melhora clinicamente significativa da percepção do zumbido. São poucos os estudos que avaliaram, por meio dessa forma de mapeamento, possíveis diferenças após determinado tratamento. As pesquisas do zumbido em neuroimagem, em sua maioria, ocupam-se da elucidação de seus mecanismos fisiopatológicos.

No entanto, é recente o crescente emprego desta metodologia nas pesquisas em Neurociência. Até 2007, temos uma dezena de manuscritos publicados sobre o tema “*default mode network*”, entre 2007 e 2014, este número pula para milhares de publicações; o que reforça o disparo ocorrido com a relevância do tema. Os estudos dos mapas neurais em estado de repouso e suas conexões podem ser de grande valia no entendimento dos

processos perceptuais e cognitivos humanos. E, portanto, podem auxiliar de forma única a interpretação dos resultados de processos complexos como, por exemplo, a sintomatologia do zumbido crônico.

Após a primeira análise estatística e correção para comparações múltiplas, algumas áreas cerebrais mostraram-se mais “ativas” quando comparadas à situação inicial, antes do uso de amplificação sonora; incluindo áreas do córtex órbito-frontal superior, médio e inferior, giro reto, córtex frontal inferior operculum, insula, córtex cingular anterior, caudado, todos situados no hemisfério esquerdo, e giro temporal inferior à direita.

A área do córtex órbito-frontal (BA 10,11 e 47) está localizada na superfície ventral do lobo frontal, cobre parte da insula e das áreas operculares (BA44), próximas ao giro frontal inferior. Os córtices órbito-fronto insular e dorso cingular anterior formam juntos a rede de saliência, responsável pelo processamento autonômico e introceptivo. Uma de suas funções conhecidas é o ajuste e manutenção da atenção (Schidharan, 2008).

A parte medial consiste do giro orbital inferior e giro reto, e integra o circuito tálamo cortico estriatal. Tal circuito parte do giro reto, projeta-se para o giro caudado ventro medial, putâmen, porção medial do núcleo acumbens e, daí, para o tálamo. É consenso (Bechara et al., 2000; Montague; Berns, 2002; Kringelbach et al., 2004) que este circuito tenha um papel crítico em muitas das funções essenciais para a cognição e o comportamento. Dentre tais funções estão o processamento de estímulos não verbais e a rede neural de recompensa (Fettes et al., 2017). Há evidências que essa região, ao lado do córtex pré-frontal ventro-medial (vmpfc) e do córtex cingulado anterior, codifique a avaliação do estímulo.

Ao vmpfc estão atribuídos o processamento emocional e sua integração ao cognitivo, o monitoramento contínuo de associações entre informações sensoriais, respostas e resultados sob circunstâncias diversas. Estudos mostram o envolvimento destas estruturas na percepção do zumbido crônico sob tarefas de modalidades diferentes (Leaver et al., 2011; Seydel-Greenwald et al., 2012). Estes autores observaram mudanças estruturais na região

subcalosa no vmPFC (redução de massa cinzenta), e demonstraram que esta é responsável por suprimir a hiperatividade auditiva no tálamo.

Husain et al. (2011a), em estudo transversal, verificaram a mesma redução nas áreas do cíngulo anterior e giro medial frontal bilateral, em indivíduos com zumbido e perda auditiva. Outros estudos demonstram redução nas mesmas áreas da massa cinzenta em adultos com perda auditiva e dificuldade de discriminação de fala em ruído (Wong et al., 2010), assim como em idosos com perda auditiva (Eckert et al., 2012). Se, de fato, estas áreas respondem por suprimir hiperatividade aferente do tálamo, no caso do presente estudo, o aumento de atividade nestas áreas poderia indicar um mecanismo compensatório de perda auditiva periférica ou um controle eferente na tentativa de suprimir o zumbido.

Schecklmann et al. (2013) utilizaram FDG-PET, a mesma metodologia que adotamos, em estado de repouso, em 91 indivíduos. O tempo de zumbido correlacionou-se positivamente às áreas: frontal inferior, frontal ventromedial e córtex cingular posterior. Os autores atribuíram tal fato à tentativa sem sucesso de suprimir a percepção do zumbido ao longo do tempo.

A ínsula anterior interage com o sistema límbico, o circuito tálamo-córtico-estriatal e o córtex auditivo primário. Os estudos de Van der Loo et al. (2011) e Vanneste et al. (2011) revelaram maior atividade da ínsula anterior. Foi sugerido que tal fato poderia indicar adaptação à percepção do Z, e que tal estrutura seria peça-chave para o entendimento do zumbido e da dor crônica. Como parte do sistema límbico e do sistema executivo de controle, a ínsula é a porta (“*gate keeping*”) para sensações perceptuais. Ela avalia o valor afetivo do estímulo sensorial e modula a informação, conclusão esta também compartilhada por Rauschecker et al. (2015). O “sistema de cancelamento de ruído” (“*noise cancellation system*”), proposto por estes autores, em 2012, coloca essa estrutura, associada à amígdala como possíveis supressores do sinal de zumbido.

As áreas acima mencionadas, córtex cingulado anterior, córtex fronto-insular, córtex órbito-frontal, giro frontal inferior têm um papel importante nos

processos atencionais. Elas controlam interferências e integram sinais durante o processamento de atividades que demandam atenção (Critchley et al., 2005). A parte rostral da insula e do giro frontal inferior são partes do mapa executivo de controle (*executive control network*)(Seeley et al., 2007).

De forma geral, a pesquisa em neuroimagem mostra que áreas frontais têm a função de regular a atenção sustentada com o cíngulo anterior; além de regular a resposta emocional permitindo a habituação (Barbas et al., 2007). Déficits de atenção seletiva são observados em pacientes com lesão frontal (Stuss; Alexander, 2000). Outro fato interessante é a baixa atividade metabólica no lobo frontal em pacientes depressivos. Tal achado é revertido quando a depressão é tratada, visto que há aumento da atividade metabólica (Kennedy et al., 2001).

Os resultados obtidos em nosso estudo, quando analisados considerando o cérebro todo, identificaram aumento de consumo glicolítico nas áreas frontais já citadas, após período de 6 meses de amplificação, plasticidade e melhora da percepção do zumbido. O fato pode indicar aumento de atividade em estruturas centrais para o controle executivo da atenção, avaliação e integração de estímulos sensoriais e emocionais, na tentativa de adaptação ao zumbido.

No entanto, após análise realizada com uma máscara contendo áreas previamente relacionadas à percepção do zumbido, estas regiões não sobrevivem à significância estatística.

Em primeira análise do cérebro todo, correção para comparações múltiplas e após máscara para regiões de interesse, a estrutura que demonstra diminuição do consumo glicolítico após 6 meses de amplificação sonora é o cerebelo.

A participação do cerebelo nas funções motoras em humanos está bem documentada em pesquisas (Holmes, 1939; Spencer et al., 2007). A estrutura neural do cerebelo fornece recurso para extração da informação temporal e conexão para o sistema motor produzir resposta a tempo.

No entanto, sua participação em processos neurocognitivos vem sendo ressaltada (Desmond et al., 1998; Stoodley; Schmahmann, 2009), sobretudo com o avanço das pesquisas em neuroimagem funcional, que possibilitam tal estudo de forma não invasiva. Processamento e memória auditivos, raciocínio abstrato, solução de problemas, informação e discriminação sensorial, ritmo, informação de tempo, processamento de operações linguísticas são alguns dos processos nos quais o cerebelo participa (Sens; Almeida, 2007). Aqui discutimos suas conexões com as vias aferentes do sistema auditivo e incorporamos essa estrutura à anatomia e funções do sistema auditivo humano.

O reconhecimento de sons envolvendo o tronco encefálico e o cerebelo é uma das primeiras etapas do processamento auditivo. No armazenamento da informação memorizada no cerebelo estão baseadas outras etapas do processamento auditivo, incluindo transmissão, habituação e a integração de informações como frequência, duração e timbre.

O cerebelo está ligado ao cérebro por meio de três pedúnculos. O pedúnculo inferior recebe aferência do núcleo olivar inferior, e dos sistemas espinocerebelar e vestibular. O pedúnculo médio recebe aferência da ponte. O pedúnculo superior projeta-se para o tálamo. A principal entrada do sistema motor no cerebelo é via núcleo vermelho, para núcleo olivar inferior e daí para pedúnculo inferior. A entrada para o pedúnculo médio via ponte é originária das vias cerebrais vindas do córtex pré-frontal e parietal. No entanto, outras aferências da via auditiva, do CI (colículo inferior) e do NC (núcleo coclear) para ponte e núcleo olivar inferior também foram reportadas (Aitkin; Boyd, 1978; Huang et al., 1982). A principal saída do cerebelo para o córtex cerebral é via pedúnculo superior e daí via núcleo vermelho para informações motoras; ou daí para o tálamo que se conecta amplamente ao córtex cerebral e amígdala.

Sua estrutura topográfica pode ser didaticamente dividida em arquicerebelo, neocerebelo, vermis, hemisférios laterais, cruras e parafloculos (Figura 6.1)

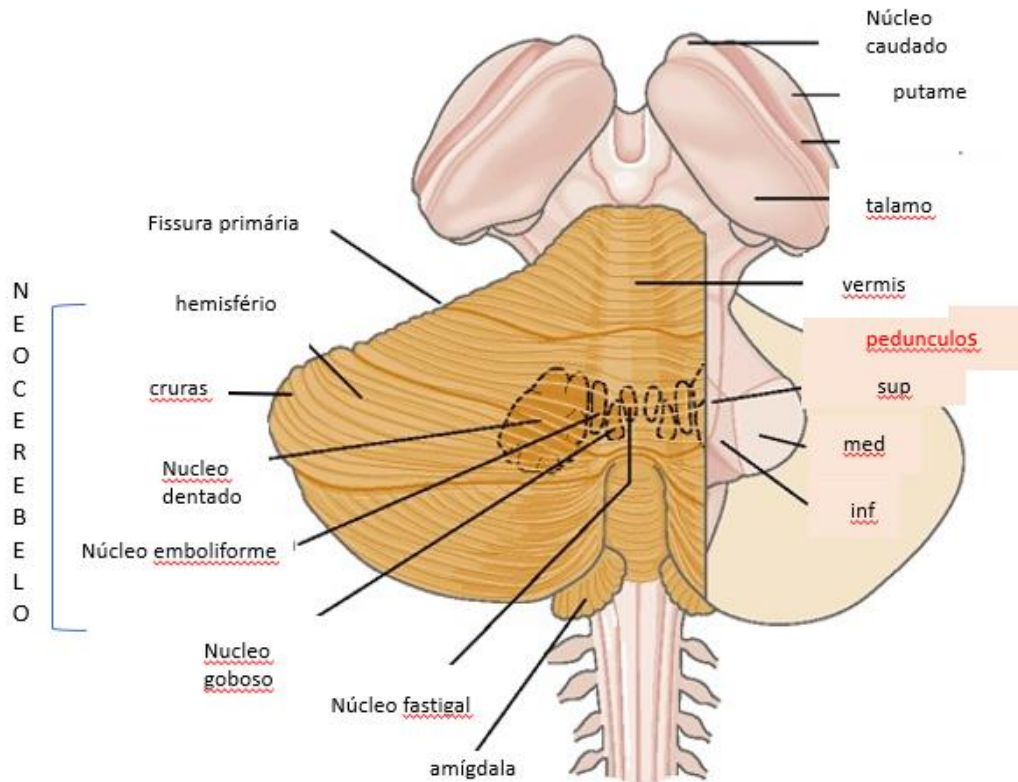


Figura 6.1 - Anatomia do cerebelo: visão posterior

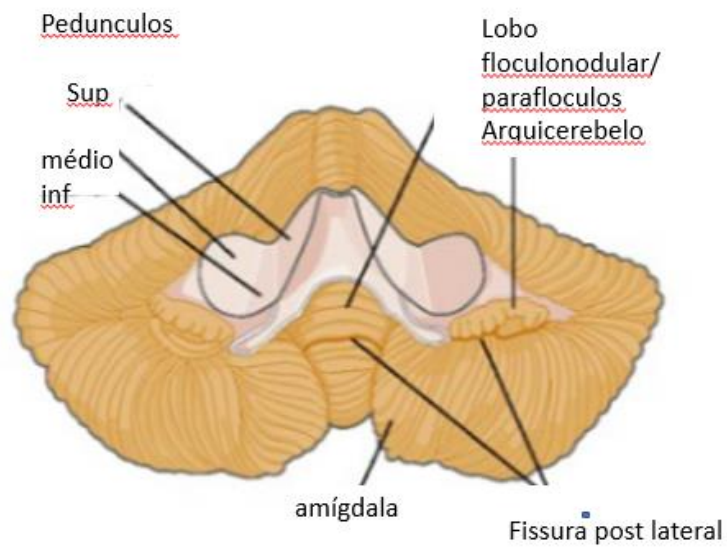


Figura 6.2 - Anatomia do cerebelo: visão anterior

Uma característica marcante do cerebelo é a organização celular simples e regular que se repete em todo seu córtex (Ito, 1984; Ramnani, 2006). No entanto, sua topografia sugere funcionamento heterogêneo, onde cada área processa informações distintas, dependendo da origem cortical.

Muitos pesquisadores avaliam a arquitetura neural do cerebelo quanto à possibilidade de entrada e processamento de informações sensoriais multimodais proprioceptivas e corticais (Pettachi et al., 2005; Ramnani et al., 2006). A habilidade de rapidamente alternar o foco de uma fonte de informação sonora, para uma visual, sem afetar a atenção sustentada para o mesmo estímulo, é atribuída ao neocerebelo (Akshoomoff; Courchesne, 1992).

As funções de identificação temporo-espectral, armazenamento desses sons e sua conexão com o sistema límbico, via amígdala, tornam o cerebelo estrutura indispensável para reconhecimento de som agradável ou desagradável. Estas conexões são vistas tanto em mamíferos como em humanos. Ao analisarmos o aparelho auditivo de invertebrados, a formação tálamo, cerebelo e tronco cerebral permitem o reconhecimento de um som eminente que represente perigo. Isto realça o envolvimento de estruturas e vias auditivas subcorticais no processo de reconhecimento sonoro.

Ao analisarmos o circuito que desencadeia reflexos motores, verificamos a participação do cerebelo com neurônios de núcleos excitados via ponte, que se projetam para o tálamo, dando início, por exemplo, às reações motoras em resposta a uma situação de medo evocada por um estímulo acústico. Tais reações de medo a estímulos sonoros são rápidas e de frequência específica. Estas evocam mudanças no corpo geniculado medial que são projetadas para a amígdala. A amígdala está associada ao córtex cingulado anterior e a outras regiões frontais. O tálamo é inervado pelo núcleo do cerebelo e ponte, e forma um circuito neural que rapidamente aprende a reconhecer estímulos auditivos que podem significar dor ou ameaça, gerar excitação autonômica e/ou adaptar-se a esse aprendizado.

Esse circuito córtico-ponte-cerebelar (córtex + ponte + núcleo do cerebelo) também regula a entrada de informação do colículo inferior para o córtex auditivo.

A inibição ou potencialização dos neurônios do corpo geniculado medial, de acordo com as características espectro-temporais de reconhecimento sonoro armazenadas no cerebelo, provocam rápida plasticidade do córtex auditivo primário que é inervado pela porção ventral do corpo geniculado medial. Paralelamente, a porção dorsal do corpo geniculado projeta informação para o córtex auditivo que, por sua vez, projeta para áreas associativas parietais (Rauschecker; Tian, 2010). Esta plasticidade possibilita a transmissão e a integração de eventos auditivos associados a uma fonte esperada ou conhecida. Padrões de resposta já gravada no córtex frontal, para codificar informação relevante, aumentam a resposta de condicionamento para tais estímulos e suprimem outros.

Em caso de diminuição da aferência sensorial auditiva via CI após dano coclear, por exemplo, o cerebelo enquanto “comparador” poderá receber informações conflitantes vindas desta via, do VIII par craniano e/ou de outra área gatilho como o núcleo coclear dorsal (NCD).

De arquitetura similar, o NCD e o cerebelo possuem também um tipo de célula peculiar, as “*Purkinje cells*”, que têm função inibitória. Ao inibir os neurônios no núcleo cerebelar, regulam a atividade excitatória que estes recebem via ponte. As células “*granite cells*”, similares e presentes no NCD, diferentemente destas, recebem projeções diretas do córtex cerebral.

A habituação a sons previsíveis é outra função do cerebelo. Ele age selecionando e comparando eventos perceptuais anteriores com a entrada sensorial, em razão de sua capacidade de codificar modelos internos e representações neurais. Por inibição lateral, as características mais proeminentes de determinado som, por exemplo, se este ocorrer com frequência, poderão ser armazenadas e as reações a este automatizadas e

adaptadas; o que de maneira alguma diminui a sensibilidade do cerebelo para novos sons.

A diminuição da atividade cerebelar está associada ao aprendizado e à automatização, e também ao fato que o córtex deve reter de forma mais eficiente a representação de um comportamento.

A diminuição do metabolismo glicolítico em uma situação de repouso e de pouca informação sonora poderia aqui sugerir um mecanismo de habituação da percepção do zumbido. Suas funções como selecionador e comparador dos estímulos presentes na situação estariam reduzidas, e o cerebelo menos ativo comparado à situação inicial. Tal hipótese colocaria o cerebelo não como responsável pela melhora e habituação dos pacientes estudados, mas a redução de sua atividade, como consequência da melhora dos pacientes.

Outra hipótese é que o cerebelo tenha um papel de freio frente às condições de hiperatividade central e de sincronia neural, como a observada em pacientes com zumbido moderado, severo ou catastrófico. O cerebelo modula informações sensório-motoras, cognitivas e do sistema límbico. Da mesma forma, integra representações internas a estímulos externos, gerando respostas automáticas, que otimizam o desempenho conforme o contexto. Esta influência modulatória do cerebelo sobre vias corticais hiperativas é essencial para amortecer e contrapor toda a atividade neural excessiva, tão bem documentada para pacientes com zumbido crônico, mas, torna-se desnecessária frente a um sintoma que não mais incomoda, que não mais congestiona e recruta todas essas redes. Possivelmente, é por isso que a atividade ou influência inibitória do cerebelo diminui significativamente 6 meses após uso de AASI e da melhora referida e mensurada da magnitude do zumbido.

O córtex auditivo secundário é a segunda fase no processamento auditivo e reconhecimento de padrões sonoros de características espectro temporais específicas. Sabemos que as regiões laterais no neocerebelo recebem aferências de áreas pré-frontais e parietais, via ponte (Petersen et al.,

1989). A existência dessas vias aferentes torna evidente as funções cognitivas do cerebelo.

Estudos de imagem (fMRI), ao utilizar tarefas envolvendo audição passiva de tons puros ou clicks, e tarefas de discriminação de intensidade, duração, frequência, timbre e fala, ativaram áreas específicas laterais e Crus I esquerda do cerebelo (Petachi et al., 2005; Wilson et al., 2009).

Existem alguns estudos cujos resultados relacionam a atividade do cerebelo à percepção do zumbido. O estudo de Osaki, em 2005, utilizando resting state PET, revelou aumento de fluxo sanguíneo no cerebelo para os pacientes com perda auditiva profunda quando estes desligavam o implante coclear e percebiam o zumbido. Esse grupo foi comparado a um grupo de controle normal, sem perda auditiva, e que tinha a sensação de zumbido simulada por estímulos acústicos. O aumento da atividade do cerebelo pode estar diretamente relacionado à percepção do zumbido em estado de repouso, uma vez que, dentre suas funções já discutidas, o cerebelo pode rapidamente comparar a entrada de informações sensoriais conflitantes vindas via CI, VIII par craniano e NCD.

Maudoux et al. (2012) usaram RMF, mediante paradigma de estado de repouso e verificaram a conectividade funcional entre córtex auditivo primário, secundário e outras áreas para auditivas. Os autores demonstraram que tal conectividade está aumentada com o cerebelo e reduzida com a área pré-frontal à esquerda em indivíduos com zumbido quando comparados com controles normais.

Brozoski et al. (2007) observaram maior atividade no lobo paraflocular do cerebelo de animais com Z. Os autores sugerem que a desativação dessa área poderia suprimir o zumbido. A região do paraflóculos recebe informação eferente do córtex auditivo secundário e aferente da cóclea. Bauer et al. (2013b) realizaram a ablação desta região em ratos com e sem zumbido. Após a ablação dos paraflóculos, os autores demonstraram que o zumbido foi eliminado. No mesmo estudo, ratos que sofreram a ablação dos paraflóculos e depois tiveram o zumbido induzido, ainda assim o desenvolveram, mas de

forma atenuada. A autora sugere a participação, mesmo que não obrigatória, do cerebelo na percepção do zumbido.

Vimos a importância do cerebelo no suporte, monitoração e coordenação integrando vários sistemas sensoriais. A pesquisa em neuroimagem funcional possibilitou o entendimento de suas conexões com o córtex cerebral e seu envolvimento em funções cognitivas. Sua participação no processamento auditivo é evidente a partir das projeções diretas para os centros do mesencéfalo e do tronco encefálico, e vice-versa, a partir de aferências do colículo inferior.

Esta é a primeira vez que o cerebelo aparece como estrutura implicada em estudo de neuroimagem funcional em humanos após melhora terapêutica do zumbido. Não se sabe se como causa ou consequência, mas, com certeza, como divisor de águas para embasar futuras linhas de pesquisa nesse sentido.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Após uso de AASI por um período de 6 meses, o mapeamento cortical realizado por FDG-PET em estado de repouso revelou:

- a) Aumento do metabolismo cerebral nas áreas: córtex órbito-frontal superior, médio e inferior (BA11), parte anterior da insula e do córtex cingulado anterior, caudado, giro reto, giro inferior opérculo, e lobo olfatório, todas no hemisfério esquerdo, e giro temporal inferior à direita. Após a máscara (ROIs), nenhuma das áreas sobreviveu à correção estatística;
- b) diminuição do metabolismo cerebral no cerebelo direito, mesmo após máscara (ROI) e correção estatística.

Os resultados clínicos obtidos mostraram:

- a) a redução significativa dos resultados do HHIA ao longo dos 6 meses de uso do AASI comprovam sua efetividade na diminuição da percepção do incômodo gerado pela perda auditiva;
- b) o uso de AASI foi igualmente eficaz na redução do incômodo provocado pelo zumbido. Houve redução significativa nos domínios: funcional, emocional e catastrófico do THI, dos resultados totais e da EVA;
- c) A redução do THI total correlacionou-se à redução do NMM e à diminuição do HHIA; mostrando que a diminuição do incômodo e percepção do zumbido está correlacionada à redução no incômodo das dificuldades auditivas e à redução da magnitude do zumbido. Dentre as medidas psicoacústicas, o NMM apresentou redução estatisticamente significante, e mostrou-se inversamente correlacionado ao tempo de zumbido.

As alterações metabólicas mapeadas após 6 meses de estimulação acústica apontam para o envolvimento de estruturas não auditivas. As áreas frontais e o cerebelo participam do processamento e avaliação do estímulo sensorial auditivo, mas essa participação ainda não está totalmente esclarecida. A diminuição do metabolismo do cerebelo em repouso sugere seu envolvimento na habituação para o estímulo do zumbido, ou plasticidade decorrente da compensação da perda auditiva. Talvez a presença de um grupo-controle sem zumbido e com perda auditiva associada traga maiores esclarecimentos sobre a rede neural envolvida, particularmente na sintomatologia do zumbido crônico. No entanto, estes resultados iniciais são encorajadores para maior exploração do tema.

7 Referências

REFERÊNCIAS

Adamchic I, Langguth B, Hauptmann C, Tass PA. Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus. *Am J Audiol*. 2012;21(2):215-25.

American Speech and Hearing Association (ASHA). Tinnitus Audiology Information Series, 2009. Disponível em www.asha.org

American National Standard Institute (ANSI) 1996. Disponível em www.ansi.org.

Aiello CP, Lima II, Ferrari DV. Validity and reliability of the hearing handicap inventory for adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(4):432-8.

Aitkin LM, Boyd J. Acoustic input to the lateral pontine nuclei. *HearRes*. 1978;1(1):67-77.

Akshoomoff NA, Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci*. 1992;106(5):731-8.

Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus - a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol*. 1989;23(1):53-62.

Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Römer W, Schwaiger M. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with (18F)deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1996;58(4):195-9.

Barbas H. Specialized elements of orbitofrontal cortex in primates. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:10-32.

Bauer CA, Wisner KW, Baizer JS, Brozoski TJ. Tinnitus, unipolar brush cells, and cerebellar glutamatergic function in an animal model. *PLoS One*. 2013;8(6):e64726.

Bauer CA, Kurt W, Sybert LT, Brozoski TJ. The cerebellum as a novel tinnitus generator. *Hear Res*. 2013b;295:130-9.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):295-307.

Beck DL. Hearing aid amplification and tinnitus: 2011 overview. *The Hearing Journal*. 2011;64(6):12-4.

Bureau International d'AudioPhonologie (BIAP) 1997. Disponível em www.biap.org.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-41.

Bowman D, GuoY, Derado G. Statistical approaches to functional neuroimaging data. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17(4):441-58, viii.

Bradley MM, Lang P. Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*. 2000;37(2):204-15.

Brozoski TJ, Ciobanu L, Bauer CA. Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Hear Res*. 2007;228(1-2):168-79.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1-38.

Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(5):2322-45.

Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron.* 2013;80(3):807-15.

Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(7):290-8.

Burns EM. A comparison of variability among measurements of subjective tinnitus and objective stimuli. *Audiology.* 1984;23(4):426-40.

Burton H, Wineland A, Bhattacharya M, Nicklaus J, Garcia KS, Piccirillo JF. Altered networks in bothersome tinnitus: a functional connectivity study. *BMC Neuroscience.* 2012;13:3.

Carpenter-Thompson JR, Akrofi K, Schmidt SA, Dolcos F, Husain FT. Alterations of the emotional processing system may underlie preserved rapid reaction time in tinnitus. *Brain Res.* 2014;1567:28-41.

Carpenter-Thompson JR, Schmidt SA, Husain FT. Neural plasticity of mild tinnitus: an fMRI investigation comparing those recently diagnosed with tinnitus to those that had tinnitus for a long period of time. *Neural Plast.* 2015;2015:161478.

Chen YC, Wang F, Wang J, Bo F, Xia W, Gu JP, Yin X. Resting-state brain abnormalities in chronic subjective tinnitus: a meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:22.

Cornelisse LE, Seewald RC, Jamieson DG. The input/output formula: a theoretical approach to the fitting of personal amplification devices. *J Acoust Soc Am.* 1995;97(3):1854-64.

Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective and cognitive integration. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):154-66.

Davies J, Gander PE, Andrews M, Hall DA. Auditory network connectivity in tinnitus patients: A resting state fMRI study. *Int J Audiol.* 2014;53(3):192-8.

Davis A, Refaie EA. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, editor. *Tinnitus Handbook.* San Diego (CA): Singular Publishing Group; 2000. p.1-23.

Hanley PJ, Davis PB. Treatment of tinnitus with a customized, dynamic acoustic neural stimulus: underlying principles and clinical efficacy. *Trends Amplif.* 2008;12(3):210-22.

De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(20):8075-80.

Desmond JE, Gabrieli JD, Glover GH. Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage.* 1998;7(4 Pt 1):368-76.

Dillon H. *Hearing aids.* 2nd ed. Stuttgart, NY: Thieme; 2012.

Eckert MA, Cute SL, Valden KL Jr, Kuchinsky SE, Dubno JR. Auditory cortex signs of age related hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2012;13(5):703-13.

Eichhammer P, Hajak G, Kleinjung T, Landgrebe M, Langguth B. Functional imaging of chronic tinnitus: the use of positron emission tomography. *Prog Brain Res.* 2007;166:83-8.

Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 2004;27(11):676-82.

Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:53.

Eggermont JJ. Hearing loss, hyperacusis, and tinnitus: what is modeled in animal research? *Hear Res.* 2013;295:140-9.

Elgoyhen AB, Langguth B, De Ridder D, Vanneste S. Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):632-42.

Engineer ND, Mooler AR, Kilgard MP. Directing neural plasticity to understand and treat tinnitus. *Hear Res.* 2013;295:58-66.

Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA, Shetake JA, Sudanagunta SP, Borland MS, Kilgard MP. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature.* 2011;470(7332):101-4.

Ferreira PEA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FC, Ganança FF. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português Brasileiro. *Pro-Fono.* 2005;17(3):303-10.

Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:25.

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.

Gatehouse S, Naylor G, Elberling C. Linear and nonlinear hearing aid fittings--2. Patterns of candidature. *Int J Audiol.* 2006;45(3):153-71.

Geven LI, de Kleine E, Willemsen AT, van Dijk P. Asymmetry in primary auditory cortex activity in tinnitus patients and controls. *Neuroscience*. 2014;256:117-25.

Giraud AL, Chery-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Gregoire MC, Lavenne F, Collet L. A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport*. 1999;10(1):1-5.

Gu JW, Halpin CF, Nam EC, Levine RA, Melcher JR. Tinnitus diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *J Neurophysiol*. 2010;104(6):3361-70.

Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):685-94.

Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *J Speech Lang Hear Res*. 2005;48(5):1204-35.

Henry JA, Frederick M, Seli S, Griest S, Abrams H. Validation of a novel combination hearing aid and tinnitus therapy device. *Ear Hear* 2015;36(1):42-52.

Hesser H, Weise C, Westin VZ, Andersson G. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(4):545-53.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

Hoare DJ, Edmondson-Jones M, Gander PE, Hall DA. Agreement and reliability of tinnitus loudness matching and pitch likeness rating. *PLoS One*. 2014;9(12):e114553.

Hoare DJ, Edmondson-Jones M, Sereda M, Akeroyd MA, Hall D. Amplification with hearing aids for patients with tinnitus and co-existing hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD010151.

Hodgson SA, Herdering R, Singh Shekhawat G, Searchfield GD. A crossover trial comparing wide dynamic range compression and frequency compression in hearing aids for tinnitus therapy. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017;12(1):97-103.

Horwitz B, Rowe JB. Functional biomarkers for neurodegenerative disorders based on the network paradigm. *Prog Neurobiol*. 2011;95(4):505-9.

House JW, Brackman DE. Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp*. 1981;85:204-16.

Huang CM, Liu G, Huang R. Projections from the cochlear nucleus to the cerebellum. *Brain Res*. 1982;244(1):1-8.

Husain FT, Pajor NM, Smith JF, Kim HJ, Rudy S, Zalenski C, Brewer C, Horwitz B. Discrimination task reveals differences in neural bases of tinnitus. *Plos One*. 2011b;6(10):e266393.

Husain FT, Medina RE, Davis CW, Sziymko-Bennett Y, Simonyan K, Pajor NM, Horwitz B. Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study. *Brain Res*. 2011a;19;1369:74-88.

Ito M. The modifiable neuronal network of the cerebellum. *Jpn J Physiol*. 1984;34(5):781-92.

Jastreboff PJ. Phantom Auditory Perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990;8(4):221-54.

Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol.* 1996;17(2):236-40.

Jastreboff P, Hazell JWP. *Tinnitus Retraining Therapy: implementing the neurophysiological model.* Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p.83-84.

Johnsrude IS, Giraud AL, Frackowiak RS. Functional imaging of the auditory system: the use of positron emission tomography. *Audiol Neurootol.* 2002;7(5):251-76.

Kaltenbach JA. The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. *Hear Res.* 2006;216-217: 224-34.

Kaping D, Vinck M, Hutchison RM, Everling S, Womelsdorf T. Specific contributions of ventromedial, anterior cingulate, and lateral prefrontal cortex for attentional selection and stimulus valuation. *PLoS Biol.* 2011;9(12): e1001224.

Keidser G, Dillon H, Flax M, Ching T, Brewer S. The NAL-NL2 prescription procedure. *Audiol Res.* 2011;1(1):e24.

Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Mayer JH, McCann S, Arituzzmann AI, Houler S, Vaccarino FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:899-905.

Kim JY, Kim YH, Lee S, Seo JH, Song HJ, Cho JH, Chang Y. Alteration of functional connectivity in tinnitus brain revealed by resting state fMRI. A pilot study. *Int J Audiol.* 2012;51(5):413-7.

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

Kochkin S, Tyler R, Born J. Marke Trak VIII: prevalence of tinnitus and efficacy of treatments. *The Hearing Review*. 2011;18(12):10-26. Disponível em: <http://www.betterhearing.org/sites/default/files/hearingpedia-resources/MarkeTrak%20VIII%20Prevalence%20of%20Tinnitus%20and%20Efficacy%20of%20Treatments.pdf>

Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004;72(5):341-72.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.

Landgreebe M, Langguth B, Rosengarth K, Braun S, Koch A, Kleinjung T, May A, de Ridder D, Hajak G. Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non auditory brain areas. *Neuroimage*. 2009;46(1):213-8.

Landgrebe M, Azevedo A, Baguley D, Bauer C, Cacace A, Coelho, C, Dornhoffer J, Figueiredo R, Flor H, Hajak G, van de Heyning P, Hiller W, Khedr E, Kleinjung T, Koller M, Lainez JM, Londero A, Martin WH, Mennemeier M, Piccirillo J, De Ridder D, Rupprecht R, Searchfield G, Vanneste S, Zeman F, Langguth B. Methodological aspects of clinical trials in tinnitus: a proposal for an international standard. *J Psychosom Res*. 2012;73(2):112-21.

Langguth B, Eichhammer P, Kreutzer A, Maenner P, Marienhagen J, Kleinjung T, Sand P, Hajak G. The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus--first results from a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2006;(556):84-8.

Langguth B, Goodey R, Azevedo A, Bjorne A, Cacace A, Crocetti A, Del Bo L, De Ridder D, Diges I, Elbert T, Flor H, Herraiz C, Ganz Sanchez T, Eichhammer P, Figueiredo R, Hajak G, Kleinjung T, Landgrebe M, Londero A, Lainez MJ, Mazzoli M, Meikle MB, Melcher J, Rauschecker JP, Sand PG, Struve M, Van de Heyning P, Van Dijk P, Vergara R. Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Prog Brain Res.* 2007;166:525-36.

Lamusuo S, Jutila L, Ylinen A, Kälviäinen R, Mervaala E, Haaparanta M, Jääskeläinen S, Partanen K, Vapalahti M, Rinne J. [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage *Arch Neurol.* 2001;58(6):933-9.

Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hearing Res.* 2009;255(1-2):1-13.

Lanting C, Woźniak A, van Dijk P, Langers DR. Tinnitus- and Task-Related Differences in Resting-State Networks. *Adv Exp Med Biol.* 2016;894:175-87.

Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron.* 2011;69(1):33-43.

Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology.* 1998;50(1):114-120.

Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, Herzberg PY. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care.* 2008;46(3):266-74.

Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Soddu A. Auditory resting-state network connectivity in tinnitus: a functional MRI study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36222.

McKenna L, Marks EM, Vogt F. Mindfulness-based cognitive therapy for chronic tinnitus: evaluation of benefits in a large sample of patients attending a tinnitus clinic. *Ear Hear*. 2017 Sep 22.

McLachlan NM, Wilson SJ. The contribution of brainstem and cerebellar pathways to auditory recognition. *Front Psychol*. 2017;8:265.

McNeill C, Távora-Vieira D, Alnafjan F, Searchfield GD, Welch D. Tinnitus pitch, masking, and the effectiveness of hearing aids for tinnitus therapy. *Int J Audiol*. 2012;51(12):914-9.

Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, Myers PJ, Newman CW, Sandridge S, Turk DC, Folmer RL, Frederick EJ, House JW, Jacobson GP, Kinney SE, Martin WH, Nagler SM, Reich GE, Searchfield G, Sweetow R, Vernon JA. The Tinnitus Functional Index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear*. 2012;33(2):153-76.

Meikle MB, Stewart BJ, Griest SE, Martin WH, Henry JA, Abrams HB, McArdle R, Newman CW, Sandridge SA. Assessment of tinnitus: measurement of treatment outcome. *Prog Brain Res*. 2007;166:511-21.

Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B. The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound evoked activity revisited. *Hear Res*. 2009;257(1-2):63-74.

Melin L, Scott B, Lindberg P, Lyttkens L. Hearing aids and tinnitus: an experimental group study. *Br J Audiol*. 1987;21(2):91-7.

Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stødkilde-Jørgensen H, Gjedde A. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res.* 1999 Aug;134(1-2):133-44.

Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus- a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:241-3.

Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Röttinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B, Sander D. Structural brain changes in tinnitus. *Cereb Cortex.* 2006;16(9):1283-8.

Montague PR, Berns GS. Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron.* 2002;36(2):265-84.

Munhoes dos Santos Ferrari G, Sanchez TG, Bovino Pedalini ME. The efficacy of open molds in controlling tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(3):370-7.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996. 1408p.

Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(2):143-8.

Newman CW, Weinstein BE, Jacobson GP, Hug GA. The Hearing Handicap Inventory for Adults: psychometric adequacy and audiometric correlates. *Ear Hear.* 1990;11(6):430-3.

Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol.* 1998;9(2):153-60.

Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. Assessing outcomes of tinnitus intervention. *J Am Acad Audiol.* 2014;25(1):76-105.

Noreña A, Micheyl C, Chéry-Croze S, Collet L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurootol*. 2002;7(6):358-69.

Noreña AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res*. 2003;183(1-2):137-53.

Noreña AJ, Eggermont JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearingloss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci*. 2005;25(3):699-705.

Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1089-109.

Noreña AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear Res*. 2013;295:161-71.

Oiticica J, Bittar RS. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(2):167-76.

Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(3):1207-210.

Ono CR. Valor da tomografia por emissão de fóton simples na localização do foco epileptogênico em epilepsia focal temporal e extratemporal através da análise quantitativa voxel a voxel [Tese (Doutorado)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003. 237p.

Osaki Y, Nishimura H, Takasawa M, Imaizumi M, Kawashima T, Iwaki T, Oku N, Hashikawa K, Doi K, Nishimura T, Hatazawa J, Kubo T Neural mechanism of residual inhibition of tinnitus in cochlear implant users. *Neuroreport*. 2005;16(15):1625-8.

Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. Open ear hearing aids in tinnitus therapy: an efficacy comparison with sound generators. *Int J Audiol*. 2011;50(8):548-53.

Paul AK, Lobarinas E, Simmons R, Wack D, Luisi JC, Sperryak J, Mazurchuk R, Abdel-Nabi H, Salvi R. Metabolic imaging of rat brain during pharmacologically-induced tinnitus. *Neuroimage*. 2009;44(2):312-8.

Penhune VB, Zatorre RJ, Evans AC. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J Cogn Neurosci*. 1998;10(6):752-65.

Pettachi A, Laird AR, Fox PT, Bowe JM. Cerebellum and auditory function: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):118-28.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomography studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci*. 1989;1(2):153-70.

Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Plontke SK, Gerloff C. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2007;28(3):238-46.

Raichle ME. The brain's dark energy. *Sci Am*. 2010;302(3):44-9.

- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-82.
- Rammani N. The primate cortico-cerebellar system anatomy and function. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):511-22.
- Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, Ploner M. Frontostriatal gating of tinnitus and chronic pain. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(10):567-78.
- Rauschecker JP, Tian B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(22):11800-6.
- Riedl V, Utz L, Castrillón G, Grimmer T, Rauschecker JP, Ploner M, Friston KJ, Drzezga A, Sorg C. Metabolic connectivity mapping reveals effective connectivity in the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(2):428-33.
- Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher J, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci*. 2010;30(45):14972-9.
- Roberts LE, Husain F, Eggermont JJ. Role of attention in the generation and modulation of tinnitus. *Neurosci Behav Rev*. 2013;37(8):1754-73.
- Rogers B, Morgan V, Newton A, Gore J. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2007;25(10):1347-57.
- Russo ICP, Lopes LQ, Brunetto-Borgianni LMB, Brasil LA. Logaudiometria. In: Momenhson-Santos TM, Russo ICP. *Prática da Audiologia Clínica*. 5 ed. São Paulo: Cortez; 2005. p 135-54.
- Saltzman M, Ersner MS. A hearing aid for the relief of tinnitus aurium. *Laryngoscope*. 1947;57(5):358-66.

Sanchez TG, Medeiros IR, Levy CP, Ramalho JR, Bento RF. Zumbido em pacientes com audiometria normal: caracterização clínica e repercussões. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71(4):427-31.

dos Santos GM, Bento RF, de Medeiros IR, Oiticicica J, da Silva EC, Penteado S. The influence of sound generator associated with conventional amplification for tinnitus control: randomized blind clinical trial. *Trends Hear.* 2014;23:18.

Schmidt SA, Carpenter-Thompson J, Husain FT. Connectivity of precuneus to the default mode and dorsal attention networks: A possible invariant marker of long-term tinnitus. *NeuroImage Clin.* 2017;16:196-204.

Schaette R, König O, Hornig D, Gross M, Kempter R. Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range. *Hear Res.* 2010;269(1-2):95-101.

Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci.* 2011;31(38):13452-7.

Schecklmann M, Landgrebe M, Poepl TB, Kreuzer P, Manner P, Marienhagen J, Wack DS, Kleinjung T, Hajak G, Langguth B. Neural correlates of tinnitus duration and distress: a position emission tomography study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(1):233-40.

Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(34):12569-74.

Schmidt SA, Akrofi K, Carpenter-Thompson JR, Husain FT. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss. *PLoS One.* 2013 Oct 2;8(10):e76488.

Searchfield G, Kaur M, Martin WH. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int J Audiol.* 2010;49(8):574-9.

Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci.* 2007;27(9):2349-56.

Sens PM, Almeida CI. Participation of the cerebellum in auditory processing *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(2):266-70.

Silman S, Silverman CA. Basic Audiology testing. In: Silman S, Silverman CA. eds. *Auditory diagnosis: principles and applications.* San Diego: Singular Publishing Group, 1997. p.10-65.

Simonetti P, Oiticica J. Tinnitus neural mechanisms and structural changes in the brain: the contribution of neuroimaging research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(3):259-65.

Song JJ, De Ridder D, Van de Heyning P, Vanneste S. Mapping tinnitus-related brain activation: an activation-likelihood estimation metaanalysis of PET studies. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1550-7.

Spencer RM, Verstynen T, Brett M, Ivry R. Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: an fMRI study. *Neuroimage.* 2007;36(2):378-87.

Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):13040-5.

Stamakis EA, Glabus MF, Wyper DJ, Barnes A, Wilson JT. Validation of statistical parametric mapping (SPM) in assessing cerebral lesions: A simulation study. *Neuroimage*. 1999;10(4):397-407.

Stitt I, Hollensteiner KJ, Galindo-Leon E, Pieper F, Fiedler E, Stieglitz T, Engler G, Nolte G, Engel AK. Dynamic reconfiguration of cortical functional connectivity across brain states. *Sci Rep*. 2017;7(1):8797

Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.

Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 2000;63(3-4):289-98.

Surr RK, Montgomery AA, Mueller HG. Effect of amplification on tinnitus among new hearing aid users. *Ear Hear*. 1985;6(2):71-5.

Sydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus. *Brain Res*. 2012;1485:22-39.

Talairach J, Tournoux P. A co-planar stereotaxic atlas of a human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.

Tass PA, Adamchic I, Freund H-J, von Stackelberg T, Hauptmann C. Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(2):137-59.

Taylor B. Changes in hearing aid benefit over time: an evidence-based review. *Audiology Online*. 2007, September 17; Article 185.

Toussaint PJ, Perlberg V, Bellec P, Desarnaud S, Lacomblez L, Doyon J, Habert MO, Benali H, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. *Neuroimage*. 2012;63(2):936-46.

Tyler RS. Tinnitus disability and handicap questionnaires. *Semin Hear*. 1993;14(4):377-83.

Tyler RS. Neuropsychological models, psychological models, and treatments for tinnitus. In: Tyler RS (ed.) *Tinnitus treatments: clinical protocols*. New York: Thieme Medical Pub; 2006. Chapter one. p.2-23.

Tyler RS, Gogel SA, Gehring AK. Tinnitus activities treatment. *Prog Brain Res*. 2007;166:425-34.

van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):519-34.

Van Den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human Brain Mapp*. 2009;30(10):3127-41.

van der Loo E, Congedo M, Vanneste S, Van De Heyning P, De Ridder D. Insular lateralization in tinnitus distress. *Auton Neurosci*. 2011;165(2):191-4.

Vanneste S, Focquaert F, Van de Heyning P, De Ridder D. Different resting state brain activity and functional connectivity in patients who respond and not respond to bifrontal tDCS for tinnitus suppression. *Exp Brain Res*. 2011;210(2):217-27.

Vanneste S, De Ridder D. The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:31.

Wong PC, Ettliger M, Sheppard JP, Gunasekera GM, Dhar S. Neuroanatomical characteristics and speech perception in noise in older adults. *Ear Hear.* 2010;31(4):471-9.

Wilson TW, Slason E, Hernandez OO, Asherin R, Reite ML, Teale PD, Rojas DC. Aberrant high-frequency desynchronization of cerebellar cortices in early-onset psychosis. *Psychiatry Res.* 2009;174(1):47-56.

Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Azevedo A, Rates M, Coelho C, Kleinjung T, de Ridder D, Langguth B, Ladgrebe M. Tinnitus handicap Inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(2) 282-7.

8 Anexos

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO :..... Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
-
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:.....nº compl:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:.....TELEFONE: (.....).....
-

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: IMPACTO DA AMPLIFICAÇÃO SONORA EM PORTADORES DE ZUMBIDO CRÔNICO E PERDA AUDITIVA AVALIADO POR MAPEAMENTO CORTICAL COM TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)
2. PESQUISADOR: **Jeanne Oiticica Ramalho Ferraz**
CARGO/FUNÇÃO: **Médica Otorrinolaringologista**. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **96354** - SP
UNIDADE DO HCFMUSP: **Divisão de Clínica Otorrinolaringológica**
PESQUISADOR: **Patricia Simonetti**
CARGO/FUNÇÃO: **Fonoaudióloga**. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **4961** – SP
UNIDADE DO HCFMUSP: **Divisão de Clínica Otorrinolaringológica**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO × RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses ou 2 anos e meio.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável
Rubrica do pesquisador

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico que envolve pesquisa. Entretanto, se você decidir participar, antes de você dar seu consentimento você deve ler as informações seguintes. Depois de ter lido atentamente informações, você terá a oportunidade de fazer perguntas e discutir o estudo com seu médico, sua família ou amigos. Se você estiver envolvido atualmente em um estudo de pesquisa, você não poderá participar deste.

JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA: Considerando que o zumbido afeta a qualidade de vida, fazendo com que seus portadores enfrentem dificuldades de concentração, distúrbios do sono, sintam-se irritados e estressados; e somando-se o fato de não existir um medicamento eficaz para seu tratamento, pretende-se estudar as estruturas neurais afetadas e sua evolução frente ao tratamento do zumbido por meio do uso do Aparelho de Amplificação Sonora individual (AASI) em portadores de zumbido de grau severo a catastrófico e perda auditiva associada. Este estudo tem como objetivo proporcionar aos pacientes com surdez bilateral e zumbido, o uso de AASI com o intuito de compensar a perda auditiva, reduzir e controlar a percepção do zumbido. O tratamento será realizado para pacientes novos, que não tenham recebido qualquer tratamento para os sintomas e para pacientes reincidentes, que já tenham tentado um ou mais tratamentos sem sucesso. Todos os pacientes admitidos no Grupo de Pesquisa em zumbido realizarão consulta médica e exames que auxiliarão na detecção da causa da sua surdez e no seu tratamento. Se você atender a todos os critérios de inclusão e concordar em participar do estudo, você será submetido a procedimentos na tentativa de melhorar a sua surdez e controlar o seu zumbido. Sua participação no estudo será por um período de 6 meses à um ano para a realização de todos os procedimentos.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS: Você será submetido ao exame físico otorrinolaringológico, e a coleta de sangue para os exames laboratoriais: BetahCG (apenas para mulheres em fase reprodutiva e que não estiverem em uso método anticoncepcional), glicemia de jejum, e hemoglobina glicada. Um dos testes que você fará é a **audiometria**. Este teste é realizado para saber se sua audição está normal ou se há surdez. Para isto colocamos fones em suas orelhas e você escutará sons e a voz da pessoa que fará o seu exame. Além da audiometria, você ainda fará **testes para avaliação das características do zumbido**. São eles: Acufenometria e LMM (Limiar mínimo de mascaramento). Em ambos os procedimentos você estará dentro da cabina acústica com fones e será solicitado que compare estímulos dados pelo equipamento com seu zumbido. Na **imitanciometria** colocamos um fone em uma orelha e uma sonda de borracha na outra orelha, você vai sentir a orelha tampada e ouvir sons altos, mas logo volta ao normal. Para a seleção e adaptação do AASI, você será submetido ao teste com AASI para fala e sons ambientais, bem como a realização de medidas com microfone sonda. Neste procedimento, introduziremos uma sonda flexível no conduto auditivo, e com o AASI colocado captaremos a resposta do mesmo a partir de sons de várias intensidades. Você também fará, em dois momentos diferentes (um no início da pesquisa e outro seis meses após a adaptação do AASI) um exame de imagem, conhecido como Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET), que registra a imagem da orelha, dos nervos e dos vasos dentro da cabeça e será importante para tentar descobrir qual a causa da sua surdez e do seu zumbido. Você receberá na veia uma dose de uma substância, chamada contraste, que facilitará a verificação das imagens do cérebro. Você vai ficar deitado em uma maca fechada, por cerca de 40 minutos enquanto a máquina colhe as imagens. Este exame é realizado no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas em horário

previamente combinado. Talvez você seja solicitado para responder algumas perguntas enquanto realizamos o procedimento.

POSSÍVEIS DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS PELA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO: Os exames de **audiometria**, Acufenometria, LMM, imitanciometria, assim como a adaptação de AASI não envolvem riscos de lesão ou dano para a saúde. A Tomografia (PET) oferece risco baixo. risco.inerente ao exame está na administração do contraste para obtenção das imagens. Serão excluídos os pacientes que sofrem de claustrofobia, ou seja, que sentem medo em ambientes fechados, pois o exame é sempre realizado em uma maca fechada. Pacientes grávidas também não participarão do exame.

Os pacientes serão beneficiados pela adaptação de AASI que auxiliará na compensação da perda auditiva, e, ao final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício do AASI sobre a percepção do zumbido.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Jeanne Oiticica que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º Andar sala 6167 Telefone 3088-0299 ou 3069-6286. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: 26616442, ramais, 16,17,18 – e-mail: capesq@hcnet.usp.br.

Lembre-se que se for sua vontade, podemos parar qualquer um dos exames ou procedimentos, a qualquer hora ou por qualquer motivo, sem qualquer problema ou dano para a continuação do seu tratamento no nosso ambulatório e neste hospital. A participação neste estudo é totalmente voluntária, você não é obrigado(a) a fazer parte. Se você decidir fazer parte, você precisará assinar este documento para comprovar que você deu seu consentimento em participar. Mesmo que você concorde em participar, você pode se retirar do estudo a qualquer momento.

As informações pessoais e seus registros médicos obtidos durante o curso deste estudo serão mantidos em confidencialidade de acordo com as leis aplicáveis. Nas documentações do estudo seu nome permanecerá em sigilo e você será identificado apenas com um número e suas iniciais. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Você pode ter acesso, a qualquer hora, a todas as informações sobre os exames, os riscos e os benefícios deste estudo, inclusive para diminuir suas dúvidas. O médico que vai atender você pode responder e explicar para qualquer dúvida que você tenha durante os exames

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "IMPACTO DA AMPLIFICAÇÃO SONORA EM PORTADORES DE ZUMBIDO CRÔNICO E PERDA AUDITIVA AVALIADO POR MAPEAMENTO CORTICAL COM TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

Anexo B – Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob o número 611.174 em 09/04/2014



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: IMPACTO DA AMPLIFICAÇÃO SONORA EM PORTADORES DE ZUMBIDO CRÔNICO E PERDA AUDITIVA AVALIADO POR MAPEAMENTO CORTICAL COM TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

Pesquisador Responsável: Jeanne Oiticida Ramalho Ferraz **Versão:** 4
Pesquisador Executante: Patrícia Simonetti **CAAE:** 15731213.8.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10422

Número do Parecer: 611.174

Data da Relatoria: 09/04/2014

Apresentação do Projeto: Este é um projeto sobre zumbido crônico e perda auditiva

Objetivo da Pesquisa: Objetiva avaliar a amplificação sonora mediante uma bateria de exames incluindo tomografia tipo PET

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O projeto está bem elaborado e sua realização se justifica. Não haverá procedimentos invasivos exceto na tomografia que prevê injeção de contraste.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Os riscos são, portanto modestos e compatíveis com a enfermidade, que é incapacitante e de tratamento. Geralmente ineficaz.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE é aceitável

Recomendações: Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não.



Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

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

São Paulo, 14 de Abril de 2014

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Bolsa Auxílio à Pesquisa nº 2013/06411-2 - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP

73
R

Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS
 PROCESSO 2013/06411-2

<p>Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.</p>	
1. OUTORGADO:	Jeanne Oiticica Ramalho Ferraz CPF: 889.555.084-68 RG: 1246295-SSP/AL
2. Correspondência:	Rua Marjorie Prado - 160, Jardim Marajoara, São Paulo/SP, CEP 04663-080 jeanneramalho@uol.com.br
3. Instituição Sede:	Hospital das Clínicas de São Paulo/HC Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP
4. Projeto de Pesquisa:	IMPACTO DA AMPLIFICAÇÃO SONORA EM PORTADORES DE ZUMBIDO CRÔNICO E PERDA AUDITIVA AVALIADO POR MAPEAMENTO CORTICAL COM TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)
5. Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6. Área/Subárea:	Fonoaudiologia Outra Subárea Fonoaudiologia
7. Coordenação:	Saúde I
8. Período da Vigência:	01/10/2016 a 30/09/2018
9. Relatórios Científicos:	30/09/2017, 30/10/2018
10. Prestações de Contas:	30/09/2017, 30/10/2018

"Via do pesquisador"

1



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

CLÁUSULA PRIMEIRA - DA NATUREZA DO BENEFÍCIO:

- 1.1. O presente Termo de Outorga não corresponde a qualquer espécie de relação de emprego entre o OUTORGADO e a OUTORGANTE, uma vez que não configura vínculo trabalhista, nem objetiva pagamento de salário, não se estendendo ao OUTORGADO benefícios exclusivos dos servidores da OUTORGANTE.
- 1.2. A OUTORGANTE não se responsabilizará por cobrir despesas de assistência médica e odontológica de qualquer natureza, excetuando-se seguro-saúde, quando concedido.

CLÁUSULA SEGUNDA - DOS RECURSOS FINANCEIROS DISPONIBILIZADOS:

- 2.1. A utilização dos recursos deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, bem como às regras relativas à utilização da Reserva Técnica, constante do Anexo V deste Termo de Outorga.
- 2.2. É vedado ao OUTORGADO contratar ou destinar verbas concedidas para a execução do projeto, a que título for, a pessoas:
- 2.2.1. Físicas que sejam parentes (ascendentes, descendentes ou colaterais até o 4º grau, consanguíneos ou por afinidade), cônjuges ou companheiros do OUTORGADO ou de membro de sua equipe de pesquisa bem como servidores, colaboradores da FAPESP, ainda que eventuais, e membros do Conselho Superior.
- 2.2.2. Jurídicas que tenham como sócios o próprio OUTORGADO, membros de sua equipe de pesquisa, servidores ou colaboradores da FAPESP, ainda que eventuais, e membros do Conselho Superior, bem como parentes (ascendentes, descendentes ou colaterais até o 4º grau, consanguíneo ou por afinidade), o cônjuge ou companheiro de quaisquer deles.
- 2.3. As liberações dos recursos serão feitas em conta específica vinculada à OUTORGANTE.
- 2.3.1. O OUTORGADO deverá solicitar a liberação dos recursos somente quando houver necessidade imediata da realização dos gastos, evitando assim a permanência de saldo na conta, não sendo permitida aplicação no mercado financeiro.
- 2.4. O Auxílio concedido não poderá ser destinado, em hipótese alguma, ainda que parcialmente, a fins diversos dos indicados no preâmbulo deste Termo de Outorga, ficando o OUTORGADO pessoalmente responsável pela sua perfeita utilização, em conformidade com os dispositivos legais vigentes.
- 2.5. Para todas as utilizações de recursos aqui previstos, inclusive para fins de pagamento de manutenção ou diárias, a OUTORGANTE considera exclusivamente o período previsto neste Termo de Outorga, exceto nos casos dos Auxílios à Pesquisa - Organização de Reunião Científica e/ou Tecnológica e Auxílios à Pesquisa - Participação em Reunião Científica e/ou Tecnológica, cuja liberação de verba poderá ser solicitada até 30 dias antes do início da vigência.
- 2.5.1. Caso haja despesas efetuadas fora do período de vigência, fica o OUTORGADO obrigado a efetuar a devolução à OUTORGANTE do valor despendido fora das condições estabelecidas.

CLÁUSULA TERCEIRA - DA CONTRAPARTIDA EXTERNA EM PROJETOS DE PESQUISA:

- 3.1. Se o projeto envolver desembolso direto de recursos de terceiros para a INSTITUIÇÃO SEDE, deverá ser celebrado um Termo de Convênio juntamente com este Termo de Outorga.
- 3.1.1. O Termo de Convênio deverá ser assinado pela INSTITUIÇÃO SEDE, a entidade parceira e a



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2013/06411-2
Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

OUTORGANTE, com a ciência do OUTORGADO.

3.2. No Termo de Convênio deverá ser explicitado o valor total do Convênio, o cronograma e a forma dos desembolsos da entidade parceira e, se for o caso, da Instituição Sede, além dos prazos e instruções quanto à comprovação de tais desembolsos, bem como as cláusulas sobre o tratamento da Propriedade Intelectual.

3.2.1. O acordado entre as partícipes no Termo de Convênio poderá afetar as Cláusulas Segunda, Sexta e Oitava deste Termo de Outorga.

CLÁUSULA QUARTA - DA PARTICIPAÇÃO, DO REGIME DE DEDICAÇÃO E DAS OUTRAS OBRIGAÇÕES DO OUTORGADO:

4.1. O OUTORGADO se obriga a:

4.1.1. Dedicar-se integralmente à execução do projeto pelo tempo declarado na proposta analisada e aprovada pela OUTORGANTE.

4.1.2. Consultar a OUTORGANTE antes de aceitar qualquer apoio financeiro de qualquer outra fonte de financiamento, pública ou privada, para o desenvolvimento do mesmo projeto de pesquisa a que concerne o Auxílio concedido.

4.1.3. Consultar a OUTORGANTE antes de fazer quaisquer modificações no projeto, incluindo, mas não restritas a, aquelas no plano inicial, nas datas ou na designação de recursos.

4.1.4. Consultar a OUTORGANTE antes de assumir compromisso que exija seu afastamento da INSTITUIÇÃO SEDE por mais de 90 dias.

4.1.5. Apresentar os Relatórios Científicos e as Prestações de Contas de progresso e final, nos prazos estipulados neste Termo de Outorga e em conformidade com as normas institucionais da OUTORGANTE, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA QUINTA - DO TRATAMENTO E GUARDA DO MATERIAL PERMANENTE E DE CONSUMO:

5.1. A aquisição de material de consumo ou permanente nacional e/ou importado deverá obedecer às normas constantes do Anexo III deste Termo de Outorga, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

5.2. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) envolvendo equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa e adquiridos com recursos da OUTORGANTE, o OUTORGADO deverá lavrar boletim de ocorrência e comunicar imediatamente o fato à OUTORGANTE.

5.2.1. Quando o evento/sinistro ocorrer nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE, o OUTORGADO compromete-se a solicitar a instauração de sindicância administrativa para apuração da autoria do fato, remetendo à OUTORGANTE cópia da portaria instauradora da sindicância e, posteriormente, cópia do Relatório Final da Sindicância.



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

CLÁUSULA SEXTA - DAS PRESTAÇÕES DE CONTAS E DOS RELATÓRIOS CIENTÍFICOS:

6.1. As Prestações de Contas do Auxílio concedido serão feitas pelo OUTORGADO em conformidade com as instruções dos Anexos III e V deste Termo de Outorga, na(s) data(s) de vencimento indicada(s) no Campo 10 do preâmbulo, devendo, nesse momento, efetuar a devolução, em cheque ou depósito bancário identificado, do saldo, se houver.

6.1.1. As Prestações de Contas serão recebidas pela OUTORGANTE, ficando sua aprovação condicionada à emissão de parecer favorável pela FAPESP.

6.2. Independentemente das Cláusulas 6.1 e 6.1.1, e em conformidade com as normas da respectiva modalidade de Auxílio, o OUTORGADO se obriga a apresentar à OUTORGANTE, nas datas indicadas no Campo 9 do preâmbulo, os Relatórios Científicos da pesquisa com conclusões sucintas dos resultados até então obtidos.

6.2.1. A continuidade do apoio da OUTORGANTE ao projeto ou seu efetivo encerramento estão condicionados à aprovação dos Relatórios Científicos de Progresso e Relatório Científico Final.

CLÁUSULA SÉTIMA - DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÕES:

7.1. O OUTORGADO se compromete a fazer referência ao apoio da OUTORGANTE em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões, páginas na Web e qualquer outra publicação ou forma de difusão de atividades) que resultem, total ou parcialmente, de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga.

7.1.1. O OUTORGADO deverá indicar, em cada publicação prevista na cláusula 7.1, além do nome FAPESP, o número do processo FAPESP a que se refere este Termo de Outorga, no modelo: processo nº aaaa/nnnnn-d, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

7.1.1.1. Os artigos escritos em idioma estrangeiro deverão indicar o apoio da FAPESP em inglês, conforme o seguinte modelo: grant #aaaa/nnnnn-d, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

7.2. O OUTORGADO é responsável por garantir que em toda publicitação de materiais (incluindo páginas web) que resultem total ou parcialmente de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga, exceto artigos científicos publicados em revistas científicas ou técnicas com revisão por pares, conste a seguinte declaração de responsabilidade: "As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".

CLÁUSULA OITAVA - DO TRATAMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL:

8.1. O OUTORGADO compromete-se a verificar, em tempo hábil, se a execução do projeto produz ou poderá produzir resultado potencialmente, no todo ou em parte, objeto de proteção por Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Software ou qualquer outra forma de proteção dos direitos de Propriedade Intelectual, observadas as normas constantes do Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.2. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a titularidade ou cotitularidade dos direitos de Propriedade Intelectual fica estabelecida conforme os seguintes critérios especificados nos itens 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 do Anexo IV deste Termo de Outorga:

8.2.1 A INSTITUIÇÃO SEDE, quando esta possuir, no momento do requerimento da proteção, órgão formalmente



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

constituído para gerir sua política para Propriedade Intelectual e inovação tecnológica (doravante NIT), devidamente qualificado pela OUTORGANTE; ou

8.2.2. A OUTORGANTE e a INSTITUIÇÃO SEDE, quando a INSTITUIÇÃO SEDE não tiver NIT qualificado no momento do requerimento da proteção;

8.2.3 No âmbito do Programa PIPE, a INSTITUIÇÃO SEDE, no caso do OUTORGADO possuir vínculo empregatício com a empresa, ou a OUTORGANTE, no caso do OUTORGADO ser bolsista da FAPESP;

8.2.4 A OUTORGANTE e/ou a INSTITUIÇÃO SEDE e terceiros, de acordo com o previsto em contrato ou convênio firmado entre as partes ou apresentado como condição para liberação do benefício.

8.3. O OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a OUTORGANTE, independentemente do custeio do registro, terá participação sobre os benefícios decorrentes da exploração dos direitos de Propriedade Intelectual, nos termos da Política para Propriedade Intelectual da FAPESP, Anexo IV deste Termo de Outorga.

8.3.1. Caberá à INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com suas políticas e a legislação aplicável, definir internamente a distribuição dos benefícios entre o OUTORGADO e os demais envolvidos na obtenção do resultado.

CLÁUSULA NONA - DO COMPROMISSO DE EMISSÃO DE PARECER DE ACESSORIA EM TEMPO HÁBIL:

9.1. Em decorrência do Auxílio que lhe foi concedido, o OUTORGADO se compromete a emitir pareceres técnicos e científicos em assuntos de sua especialidade, quando solicitados pela OUTORGANTE, gratuitamente e dentro do prazo estipulado pela OUTORGANTE.

9.1.1. A não observância do disposto na cláusula 9.1 poderá acarretar bloqueio parcial ou total de recursos de Auxílios e Bolsas sob a responsabilidade do OUTORGADO em andamento na OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À PROTEÇÃO DA VIDA HUMANA, UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS, MANIPULAÇÃO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS, UTILIZAÇÃO DE MATERIAL NUCLEAR, BIODIVERSIDADE, PESQUISA EM TERRAS INDÍGENAS E CONHECIMENTOS TRADICIONAIS ASSOCIADOS BEM COMO DAS DEMAIS EXIGÊNCIAS LEGAIS APLICÁVEIS:

10.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todas as autorizações legais e exigíveis para a boa execução do projeto, que deverão ser emitidas pelos Órgãos de controle e fiscalização atinentes à natureza da pesquisa quando assim for exigido.

10.2. As declarações a que se refere o item anterior incluem, mas podem não se limitar, àquelas emitidas por: Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBIO, Comissão Interna de Biossegurança - CIBIO e outras no caso em que a natureza do projeto exigir.

10.3. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta obteve os certificados exigidos pela Legislação de Biossegurança, estando apta a manipular Organismos Geneticamente Modificados e seus



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2013/06411-2
Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

derivados, na hipótese de execução de projetos dessa natureza, podendo comprovar mediante declaração que o ateste, quando solicitada.

10.4. Se a execução do projeto vier a ser obstada ou inviabilizada pelo descumprimento das obrigações aludidas nesta cláusula, e não havendo prévia anuência da OUTORGANTE, caberá à INSTITUIÇÃO SEDE ressarcir à OUTORGANTE a totalidade dos recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA:

11.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todos os alvarás, licenças e demais autorizações exigidas por lei para o funcionamento da INSTITUIÇÃO SEDE, quando assim for exigido.

11.2. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta possui os equipamentos de segurança necessários ao seu funcionamento e à execução do projeto em suas dependências, os quais deverão atender às normas técnicas e às exigências dos órgãos de controle e fiscalização.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - DO COMPROMISSO DE APOIO INSTITUCIONAL DA INSTITUIÇÃO SEDE DO PROJETO:

12.1. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto especificado no preâmbulo garante todo o apoio institucional necessário para sua realização, segundo informação prévia feita por escrito pelo OUTORGADO, constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

12.2. Em particular, será garantida ao OUTORGADO e à equipe constante do projeto aprovado pela OUTORGANTE permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados etc.) e acesso a todos os serviços técnicos (de laboratório, de oficinas, administrativo, de compras e importações etc.) disponíveis na Instituição e relevantes para sua execução.

12.3. A INSTITUIÇÃO SEDE se compromete a dar todo o seu apoio institucional para garantir e facilitar o acesso aos equipamentos adquiridos pela OUTORGANTE a pesquisadores de Instituições do Estado de São Paulo e de fora, para fins de projetos de pesquisa científica qualificados.

12.4. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto assume o compromisso de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação dos Equipamentos e Materiais Permanentes adquiridos com recursos do projeto, devendo garantir: o acesso a estes pelo OUTORGADO e pela equipe do projeto, a manutenção em bom estado e a contratação de seguro para proteção dos equipamentos e materiais durante a vigência do projeto ou pelo período especificado no Termo de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação, bem como de suas eventuais prorrogações, por pelo menos 10 anos após o término do projeto no caso de haver doação, exceto quando acordado diferentemente com a autorização da OUTORGANTE.

12.4.1. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE envolvendo



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2013/06411-2
Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa, a INSTITUIÇÃO SEDE deverá tomar todas as medidas administrativas e judiciais para apurar a ocorrência.

12.4.2. Caso os equipamentos sinistrados não tenham sido segurados pela INSTITUIÇÃO SEDE, eventuais custos de reparo dos danos ou de reposição do equipamento serão suportados exclusivamente pela INSTITUIÇÃO SEDE.

12.5. Em caso de falta ou impedimento do OUTORGADO, cabe à INSTITUIÇÃO SEDE notificar imediatamente a OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DO CÓDIGO DE BOAS PRÁTICAS CIENTÍFICAS DA OUTORGANTE:

13.1. Declaram o OUTORGADO e a INSTITUIÇÃO SEDE estar cientes das diretrizes constantes do Código de Boas Práticas Científicas da FAPESP e que se comprometem a respeitá-las.

13.2. Declara a INSTITUIÇÃO SEDE que se compromete a incluir em seu organograma um ou mais órgãos especificamente encarregados da promoção da cultura de integridade ética da pesquisa entre seus pesquisadores e estudantes (mediante a manutenção de programas regulares de educação, disseminação, aconselhamento e treinamento), assim como da prevenção, investigação e punição das más condutas em pesquisa que ocorram em seu âmbito.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - DAS ALTERAÇÕES DA CONCESSÃO DO AUXÍLIO E ADITAMENTOS AO TERMO DE OUTORGA:

14.1. Quaisquer alterações no estabelecido neste Termo de Outorga só poderão ser implementadas mediante autorização expressa da OUTORGANTE, formalizada por meio de Termo Aditivo a este Termo de Outorga.

14.2. Ordinariamente e por circunstâncias imprevisíveis, solicitações de Aditivos a este Termo de Outorga para suplementação de recursos ou para alteração do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE desde que apresentadas juntamente com um Relatório Científico.

14.2.1. As solicitações de Aditivos para extensão do prazo de vigência do Auxílio só serão analisadas pela OUTORGANTE quando encaminhadas com pelo menos 60 dias antes da data final da vigência inicialmente aprovada.

14.2.1.1. A vigência do projeto de que trata o presente Termo de Outorga só poderá ser prorrogada pelo prazo correspondente a até 25% (vinte e cinco por cento) do prazo inicial de vigência.

14.3. Solicitações de Aditivos para prorrogações de bolsas, eventualmente concedidas como item de orçamento do Auxílio poderão ser analisadas, desde que enviadas juntamente com o Relatório Científico do Auxílio e acompanhadas do Relatório Individual sintético das atividades desenvolvidas pelo bolsista no período e do Plano de Atividades do bolsista para o próximo período.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS:

15.1. O OUTORGADO declara que aceita, sem restrições, este Auxílio, tal como concedido, e se responsabiliza pelo fiel cumprimento do presente Termo de Outorga em todos os seus itens, cláusulas e condições, e que



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

concorda com qualquer fiscalização que a OUTORGANTE julgar conveniente proceder, de acordo com o inciso III do artigo 3º da Lei nº 5.918, de 18 de outubro de 1960.

15.2. O OUTORGADO declara que tem plenas condições de realizar as atividades previstas no projeto de pesquisa e que envidará todos os esforços para que seus objetivos sejam atingidos.

15.2.1. Declara o OUTORGADO também que deu ciência por escrito às instâncias competentes da INSTITUIÇÃO SEDE das necessidades infraestruturais e do apoio institucional indispensável para o bom andamento do projeto e que recebeu destas a aprovação quanto à garantia deste apoio, conforme o documento constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

15.3. Em caso de abandono do projeto, sem prévia autorização da OUTORGANTE, o OUTORGADO se compromete a restituir à OUTORGANTE, imediatamente, todos os recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionado administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para a devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

15.4. A violação de qualquer das cláusulas do presente Termo de Outorga importará em suspensão do Auxílio concedido e/ou retirada dos materiais adquiridos.

15.5. As comunicações e solicitações referentes a este Termo de Outorga devem ser apresentadas conforme as instruções para comunicação sobre Auxílios em andamento, disponíveis no portal da FAPESP (www.fapesp.br).

15.6. Fica eleito o foro da Fazenda Pública da Comarca de São Paulo como competente para resolução de eventuais conflitos.

15.7. Após sua assinatura, o presente Termo entrará em vigor na data indicada para início do projeto.

15.8. Integram o presente Termo de Outorga, para todos os efeitos legais, as instruções constantes dos Anexos:

15.8.1. Anexo I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos.

15.8.2. Anexo II: Informação aprovada pela Instituição Sede sobre a infraestrutura Institucional.

15.8.3. Anexo III: Manual de Instruções para Uso dos Recursos e Prestação de Contas de Auxílios e de Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 03/2011).

15.8.4. Anexo IV: Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº 04/2011).

15.8.5. Anexo V: Normas para utilização dos recursos da Reserva Técnica concedidos pela FAPESP (Portaria PR nº 06/2011).

15.8.6. Anexo VI: Código de Boas Práticas Científicas da Outorgante (Deliberação do CTA nº 02/2013).

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA - DAS DECLARAÇÕES DE CIÊNCIA SOBRE O DISPOSTO NESTE TERMO DE OUTORGA:

16.1. O Dirigente da INSTITUIÇÃO SEDE declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações apresentadas à OUTORGANTE por pesquisadores associados à INSTITUIÇÃO SEDE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante identificação legível (nome e cargo) e assinatura a seguir.

16.2. O OUTORGADO declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

82
P

Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações por ele apresentadas à OUTORGANTE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante assinatura a seguir.

São Paulo, 1 de Outubro de 2016.

Outorgado

Pela Instituição Sede

Eng. Antonio José Rodrigues Pereira
 Superintendente - HCFMUSP
 Hospital das Clínicas de São Paulo/HC/SSSP

Outorgante

Andreia Alves Neves
Por Procuração

Joaquim José de Camargo Engler
Diretor Administrativo

8



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2013/06411-2
 Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

ANEXO I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos

Capital				
Material Permanente				
Não houve concessão para esta alínea.				
Custeio				
Material de Consumo				
Não houve concessão para esta alínea.				
Serviços de Terceiros				
Materiais e/ou serviços estritamente necessários para a realização deste projeto.				
Despesas de Transporte				
Não houve concessão para esta alínea.				
Reserva Técnica - Benefícios Complementares				
Utilização conforme normas vigentes.				
Pesquisador	Função	Início	Término	Possui BC
Jeanne Oiticica Ramalho Ferraz	Pesq.Responsável	01/10/2016	30/09/2018	Sim
Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto				
Utilização conforme normas vigentes.				
Diárias				
Não houve concessão para esta alínea.				
Concessão de Cotas de Bolsas				
Não houve concessão para esta alínea.				

82/4

12

10



Para uso exclusivo da FAPESP
Processo: 2013/06411-2
Data impressão: 14/09/2016 11:32:52
Folha: _____
Volume: _____
Rubrica: _____

03
PC

--	--

Concessão Total	
Parte em Reais: estão incluídos neste valor os recursos concedidos ou convertidos para real	R\$ 117.200,00

BT

11

Anexo D - Tinnitus Handicap Inventory (THI)

TINNITUS HANDCAP INVENTORY (THI)			
QUESTÕES:	SIM (=4)	ÀS VEZES (=2)	NÃO (=0)
F1. Devido ao seu zumbido é difícil se concentrar?			
F2. O volume (intensidade) do seu zumbido faz com que seja difícil escutar as pessoas?			
E3. O seu zumbido deixa você nervoso?			
F4. O seu zumbido deixa você confuso?			
C5. Devido ao seu zumbido, você se sente desesperado?			
E6. Você se queixa muito do seu zumbido?			
F7. Devido ao seu zumbido, você tem dificuldade para pegar no sono à noite?			
C8. Você sente como se não pudesse se livrar do seu zumbido?			
F9. O seu zumbido interfere na sua capacidade de aproveitar atividades sociais (tais como sair para jantar, ir ao cinema)?			
E10. Devido ao seu zumbido, você se sente frustrado?			
C11. Devido ao seu zumbido, você pensa que tem uma doença grave?			
F12. O seu zumbido torna difícil aproveitar a vida?			
F13. O seu zumbido interfere nas suas tarefas no serviço e em casa?			
E14. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente irritado?			
F15. Devido ao seu zumbido, você acha difícil ler?			
E16. O seu zumbido deixa você chateado?			
E17. Você sente que o seu zumbido atrapalha o seu relacionamento com a sua família e amigos?			
F18. Você acha difícil tirar a sua atenção do zumbido e se concentrar em outra coisa?			
C19. Você sente que não tem controle sobre o seu zumbido?			
F20. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente cansado?			
E21. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente deprimido?			
E22. O seu zumbido faz com que você sinta ansioso?			
C23. Você sente que não pode mais suportar o seu zumbido?			
F24. O seu zumbido piora quando você está estressado?			
E25. O seu zumbido faz com que você se sinta inseguro?			
FUNCIONAL (F) =			
EMOCIONAL (E) =			
CATASTRÓFICO (C) =			
TOTAL GERAL =			
1. DESPREZÍVEL (0-16) = somente percebido em ambientes silenciosos.			GRAU 1
2. LEVE (18-36) = facilmente mascarado por ruídos ambientais e facilmente esquecido com as atividades diárias.			GRAU 2
3. MODERADO (38-56) = percebido na presença de ruído de fundo, embora atividades diárias ainda possam ser realizadas.			GRAU 3
4. SEVERO (58-76) = quase sempre percebido, leva a distúrbios nos padrões de sono e pode interferir com as atividades diárias.			GRAU 4
5. CATASTRÓFICO (78-100) = sempre percebido, distúrbios nos padrões de sono, dificuldade para realizar qualquer atividade.			GRAU 5

Anexo E – Generalized Anxiety Disorder questionnaire (GAD-7)

GAD-7				
Durante as <u>últimas 2 semanas</u> , com que frequência você foi incomodado/a pelos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
<i>(Marque sua resposta com "✓")</i>				
1. Sentir-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a	0	1	2	3
2. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupar-se muito com diversas coisas	0	1	2	3
4. Dificuldade para relaxar	0	1	2	3
5. Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a	0	1	2	3
7. Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer	0	1	2	3
(For office coding: Total Score T ___ = ___ + ___ + ___)				

Anexo F – Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE- (PHQ-9)

Durante as **últimas 2 semanas**, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?

(Marque sua resposta com "✓")

	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Se você assinalou **qualquer** um dos problemas, indique o grau de **dificuldade** que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade	Alguma dificuldade	Muita dificuldade	Extrema dificuldade
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo G – Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA)

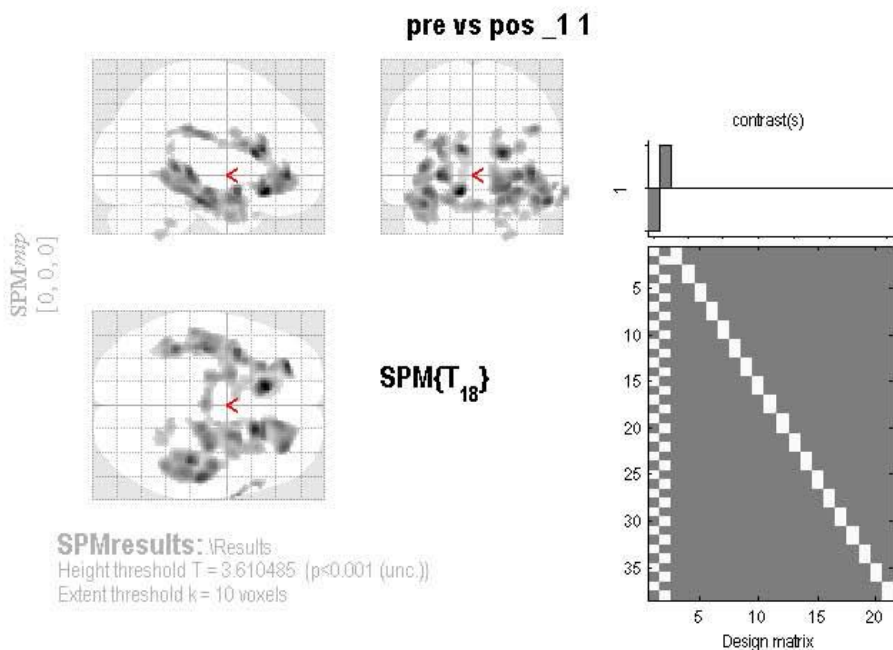
Nome: _____		Data: _____		
<p>Instruções: O questionário a seguir contém 25 perguntas. Você deverá escolher apenas uma resposta para cada pergunta, colocando um (X) naquela que julgar adequada. Algumas perguntas são parecidas, mas na realidade têm pequenas diferenças que permitem uma melhor avaliação das respostas. Não há resposta certa ou errada. Você deverá marcar aquela que julgar ser a mais adequada ao seu caso ou situação.</p>				
		Sim (4)	Às vezes (2)	Não (0)
S-1	A dificuldade em ouvir faz você usar o telefone menos vezes do que gostaria?			
E-2	A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou sem jeito quando é apresentado a pessoas desconhecidas?			
S-3	A dificuldade em ouvir faz você evitar grupos de pessoas?			
E-4	A dificuldade em ouvir faz você ficar irritado?			
E-5	A dificuldade em ouvir faz você se sentir frustrado ou insatisfeito quando conversa com pessoas da sua família?			
S-6	A diminuição da audição causa outras dificuldades quando você vai a uma festa ou reunião social?			
E-7	A dificuldade em ouvir faz você se sentir frustrado ao conversar com os colegas de trabalho?			
S-8	Você sente dificuldade em ouvir quando vai ao cinema ou teatro?			
E-9	Você se sente prejudicado ou diminuído devido a sua dificuldade em ouvir?			
S-10	A diminuição da audição causa dificuldades quando visita amigos, parentes ou vizinhos?			
S-11	A dificuldade em ouvir faz com que você tenha problemas para ouvir/entender os colegas de trabalho?			
E-12	A dificuldade em ouvir faz você ficar nervoso?			
S-13	A dificuldade em ouvir faz você visitar amigos, parentes ou vizinhos menos do que gostaria?			
E-14	A dificuldade em ouvir faz você ter discussões ou brigas com a sua família?			
S-15	A diminuição da audição causa dificuldades para assistir TV ou ouvir rádio?			
S-16	A dificuldade em ouvir faz com que você saia para fazer compras menos vezes do que gostaria?			
E-17	A dificuldade em ouvir deixa você de alguma maneira chateado ou aborrecido?			
E-18	A dificuldade em ouvir faz você preferir ficar sozinho?			
S-19	A dificuldade em ouvir faz você querer conversar menos com as pessoas de sua família?			
E-20	Você acha que a dificuldade em ouvir diminui ou limita de alguma forma sua vida pessoal ou social?			
S-21	A diminuição da audição lhe causa dificuldades quando você está em um restaurante com familiares ou amigos?			
E-22	A dificuldade em ouvir faz você se sentir triste ou deprimido?			
S-23	A dificuldade em ouvir faz você assistir TV ou ouvir rádio menos que gostaria?			
E-24	A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou menos à vontade quando conversa com amigos?			
E-25	A dificuldade em ouvir faz você se sentir isolado ou deixado de lado num grupo de pessoas?			
<p>PARA USO DO CLÍNICO: Pontuação Total: _____ Sub-total E: _____ S: _____</p>				

Anexo H – Mensuração *in situ* – Ganho acústico do AASI para entrada sonora de 65dBNPS

ANEXO H - AASI- Mensuração *in situ*
Ganho acústico para entrada de 65dBNPS

	250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000
OD	0	0	8	20	24	22	16	15
OE	0	0	5	17	23	22	12	14
OD	0	0	0	17	18	18	9	0
OE	0	0	0	16	19	17	10	0
OD	0	0	7	26	28	25	16	18
OE	0	0	4	20	24	23	13	5
OD	3	6	12	24	28	28	17	10
OE	3	6	12	26	30	29	17	11
OD	0	0	4	21	24	18	10	12
OE	0	0	4	20	22	20	12	10
OD	0	0	10	13	17	15	7	10
OE	0	0	10	16	20	18	9	11
OD	0	0	8	17	16	17	10	10
OE	0	0	9	17	20	18	12	11
OD	0	0	0	15	28	20	10	5
OE	0	0	2	20	35	24	18	14
OD	3	3	13	19	28	24	22	10
OE	2	2	12	18	21	23	24	10
OD	0	0	10	25	22	19	13	6
OE	0	0	5	23	20	20	15	0
OD	0	0	12	30	33	15	12	4
OE	0	2	13	26	32	20	12	10
OD	0	0	3	23	27	23	15	16
OE	0	0	3	22	26	23	14	16
OD	0	0	10	17	28	22	14	0
OE	1	0	9	20	30	28	17	10
OD	0	0	5	20	24	20	5	7
OE	0	0	4	15	27	24	0	0
OD	0	5	22	38	42	30	22	5
OE	0	7	18	37	36	28	13	0
OD	0	0	19	30	37	30	22	3
OE	0	0	8	26	35	32	28	10
OD	0	0	3	6	20	19	18	10
OE	0	0	3	3	17	17	16	10
OD	0	0	8	11	10	3	1	0
OE	0	0	5	6	5	3	1	0
OD	0	0	5	15	20	17	15	10
OE	0	0	7	15	17	14	14	10

Anexo I – Resultados pré vs pós aumento glicolítico



Statistics: p-values adjusted for search volume

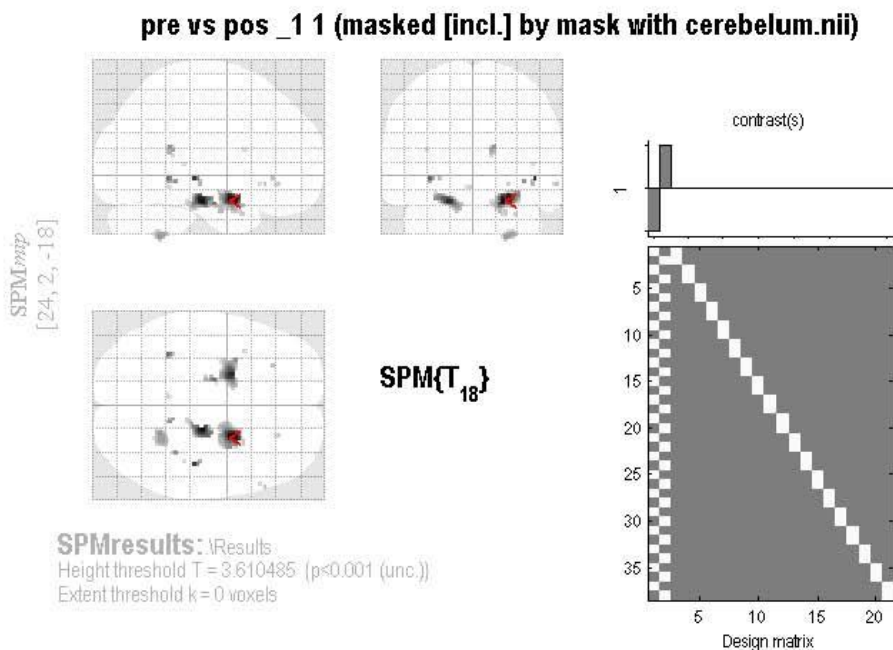
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm				
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _z)	p _{uncorr}					
0.030	10	0.000	0.000	934	0.000	0.004	0.045	8.60	5.35	0.000	-12	26	-14		
						0.025	0.068	7.34	4.93	0.000	-26	42	-2		
						0.025	0.068	7.34	4.93	0.000	-10	24	16		
		0.053	0.051	300	0.007	0.015	0.068	7.69	5.06	0.000	20	18	14		
						0.618	0.301	5.00	3.91	0.000	32	20	18		
						0.767	0.354	4.74	3.77	0.000	16	4	28		
		0.000	0.000	3179	0.000	0.038	0.071	7.05	4.83	0.000	54	-22	-20		
						0.039	0.071	7.02	4.82	0.000	42	-30	0		
						0.075	0.091	6.60	4.64	0.000	-38	-18	-22		
		0.003	0.003	603	0.000	0.081	0.091	6.55	4.62	0.000	32	40	-2		
						0.090	0.091	6.47	4.59	0.000	22	24	-10		
						0.196	0.141	5.92	4.26	0.000	16	36	-12		
		0.273	0.238	157	0.038	0.252	0.141	5.75	4.28	0.000	44	-30	30		
						0.929	0.500	4.36	3.56	0.000	40	-44	28		
						0.346	0.169	5.51	4.17	0.000	66	6	-14		
0.923	0.894	34	0.308	0.798	0.369	4.68	3.74	0.000	62	10	-20				
				0.660	0.303	4.93	3.87	0.000	58	20	-10				
				0.627	0.613	83	0.119	0.890	0.446	4.48	3.62	0.000	18	-44	-36
0.981	0.894	17	0.477	0.931	0.500	4.36	3.55	0.000	22	-52	-46				
				0.989	0.894	13	0.538	0.901	0.458	4.45	3.61	0.000	14	-44	18
				0.992	0.894	11	0.575	0.966	0.558	4.20	3.46	0.000	22	20	-30

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.61, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 10 voxels, p = 0.594 (0.993)
Expected voxels per cluster, <k> = 35.439
Expected number of clusters, <c> = 4.95
FWEp: 6.869, FDRp: 8.603, FWEc: 603, FDRc: 603

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 (voxels)
Volume: 1945464 = 243183 voxels = 489.4 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)

Anexo J – Resultados pré vs pós aumento glicolítico com máscara (ROIs)



Statistics: p-values adjusted for search volume

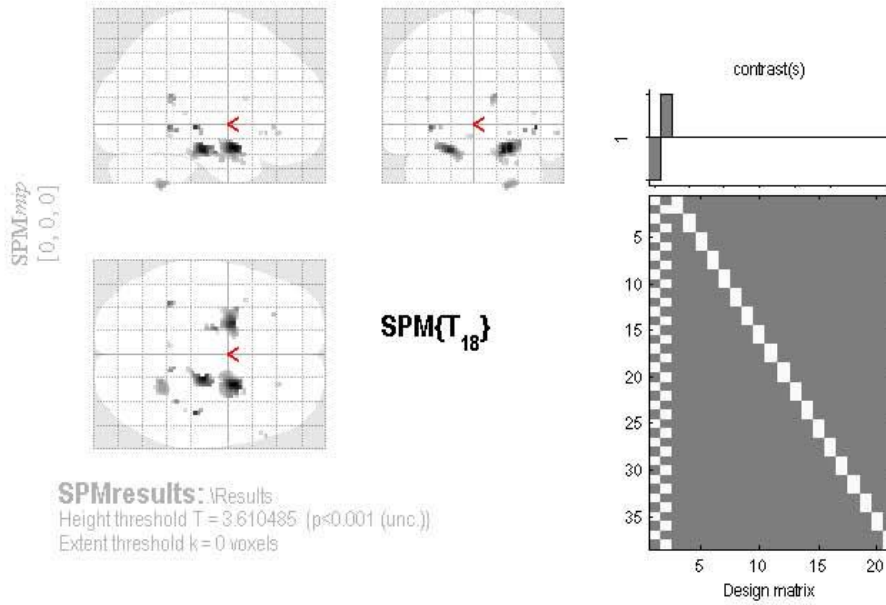
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _z)	p _{uncorr}			
0.000	19	0.099	0.089	174	0.030	0.054	0.157	6.07	4.42	0.000	24	2	-18
						0.507	0.255	4.56	3.67	0.000	32	0	-16
						0.732	0.469	4.19	3.45	0.000	26	8	-24
		0.291	1.000	93	0.100	0.080	0.157	5.82	4.31	0.000	20	-20	-20
		0.210	0.089	117	0.069	0.131	0.157	5.51	4.16	0.000	-20	2	-20
						0.544	0.271	4.49	3.63	0.000	-30	4	-18
		0.944	1.000	2	0.837	0.149	0.157	5.43	4.13	0.000	44	-26	-4
		0.898	1.000	7	0.664	0.338	0.207	4.87	3.84	0.000	-34	-46	-4
		0.870	1.000	10	0.594	0.399	0.220	4.75	3.78	0.000	-16	-12	-22
		0.879	1.000	9	0.616	0.572	0.281	4.45	3.61	0.000	14	-44	18
		0.944	1.000	2	0.837	0.576	0.281	4.44	3.60	0.000	36	-40	-6
		0.628	1.000	37	0.288	0.629	0.324	4.36	3.55	0.000	22	-52	-46
		0.944	1.000	2	0.837	0.770	0.469	4.12	3.41	0.000	42	-22	-8
		0.954	1.000	1	0.894	0.853	1.000	3.96	3.32	0.000	-26	32	-4
		0.954	1.000	1	0.894	0.874	1.000	3.92	3.29	0.001	60	26	-8
		0.944	1.000	2	0.837	0.899	1.000	3.86	3.25	0.001	30	10	-30
		0.916	1.000	5	0.721	0.907	1.000	3.84	3.24	0.001	22	8	-30
		0.944	1.000	2	0.837	0.915	1.000	3.81	3.22	0.001	24	36	-8
		0.934	1.000	3	0.792	0.938	1.000	3.74	3.18	0.001	-4	-46	-10
		0.954	1.000	1	0.894	0.943	1.000	3.72	3.16	0.001	58	22	-8
		0.944	1.000	2	0.837	0.949	1.000	3.70	3.15	0.001	-36	10	16

table shows 3 local maxima more than 6.0mm apart

Height threshold: T = 3.61, p = 0.001 (0.968)
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.968)
 Expected voxels per cluster, <k> = 35.439
 Expected number of clusters, <c> = 3.43
 FWEp: 6.120, FDRp: Inf, FWEc: 371, FDRc: 371

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 (voxels)
 Volume: 474768 = 59346 voxels = 95.0 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 1

pre vs pos _1 1 (masked [incl.] by rmask with cerebelum.nii)



Statistics: p-values adjusted for search volume

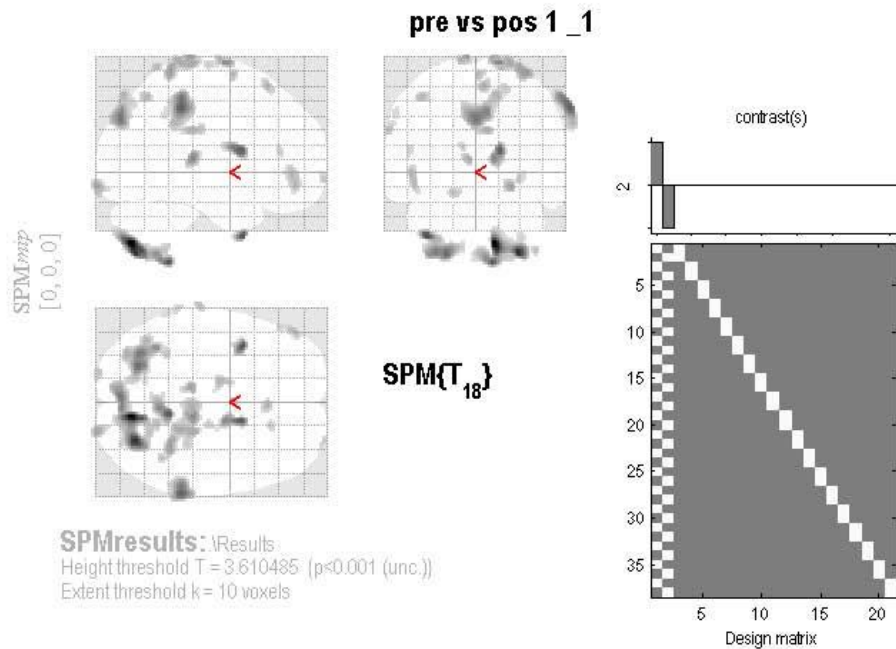
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	k _E	p _{uncor}	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	T	(Z)	p _{uncor}			
		0.954	1.000	1	0.894	0.959	1.000	3.65	3.12	0.001	42	-34	6

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.61, p = 0.001 (0.968)
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.968)
 Expected voxels per cluster, <k> = 35.439
 Expected number of clusters, <c> = 3.43
 FWEp: 6.120, FDRp: Inf, FWEc: 371, FDRc: 371

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 (voxels)
 Volume: 474768 = 59346 voxels = 95.0 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 2/2

Anexo K - Resultados pré vs pós diminuição glicolítica



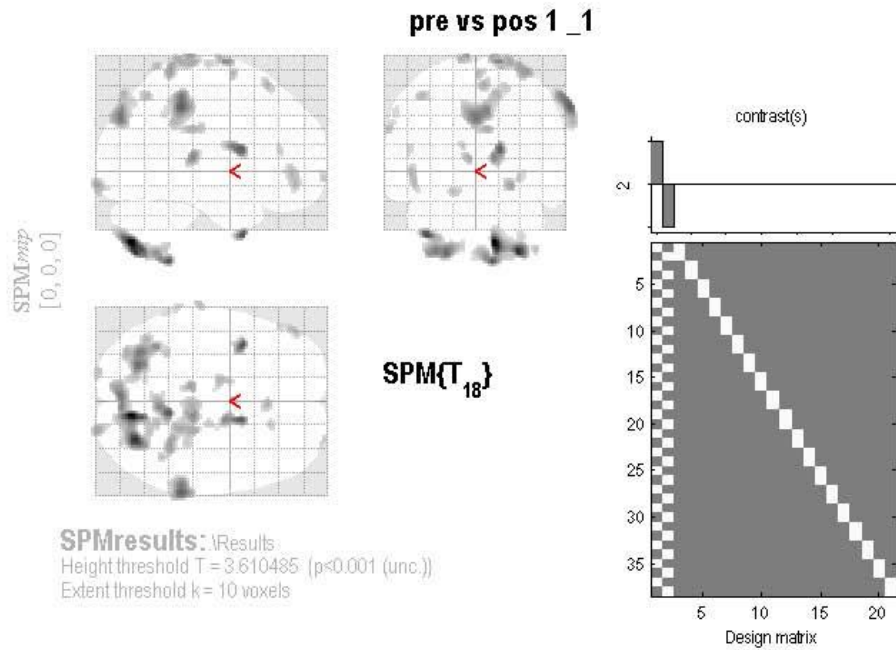
Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\perp})	p_{uncorr}			
0.000	30	0.008	0.024	491	0.001	0.012	0.093	7.87	5.12	0.000	12	-76	-52
						0.054	0.220	6.82	4.73	0.000	30	-72	-60
						0.970	0.817	4.18	3.45	0.000	24	-62	-62
		0.789	0.760	56	0.187	0.137	0.273	6.18	4.47	0.000	-38	8	-48
		0.255	0.277	163	0.035	0.147	0.273	6.14	4.45	0.000	10	-48	-66
						0.999	0.975	3.70	3.15	0.001	-4	-52	-64
		0.615	0.630	85	0.115	0.181	0.273	5.99	4.39	0.000	16	6	14
		0.035	0.050	340	0.004	0.187	0.273	5.97	4.38	0.000	68	-38	44
		0.013	0.024	441	0.002	0.258	0.338	5.74	4.27	0.000	-24	-70	-60
						0.373	0.411	5.45	4.14	0.000	-32	-70	-58
						0.608	0.531	5.02	3.92	0.000	-36	-58	-60
		0.011	0.024	451	0.001	0.350	0.411	5.50	4.16	0.000	-2	-84	36
						0.475	0.444	5.25	4.04	0.000	6	-82	42
						0.927	0.716	4.37	3.56	0.000	14	-82	52
		0.609	0.630	86	0.113	0.499	0.444	5.21	4.02	0.000	12	-30	8
		0.850	0.780	48	0.228	0.517	0.444	5.18	4.00	0.000	16	-4	76
		0.080	0.095	263	0.010	0.708	0.650	4.85	3.83	0.000	34	-46	68
						0.826	0.694	4.63	3.71	0.000	24	-30	76
						0.833	0.694	4.61	3.70	0.000	10	-34	78
		0.971	0.894	21	0.426	0.736	0.659	4.80	3.80	0.000	-8	-32	80
		0.801	0.760	56	0.194	0.795	0.694	4.69	3.74	0.000	24	-100	-12

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.61$, $p = 0.001$ (1.000)
 Extent threshold: $k = 10$ voxels, $p = 0.594$ (0.993)
 Expected voxels per cluster, $<k> = 35.439$
 Expected number of clusters, $<c> = 4.95$
 FWEp: 6.869, FDRp: Inf, FWEc: 340, FDRc: 441

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 (voxels)
 Volume: 1945464 = 243183 voxels = 489.4 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 1



Statistics: p-values adjusted for search volume

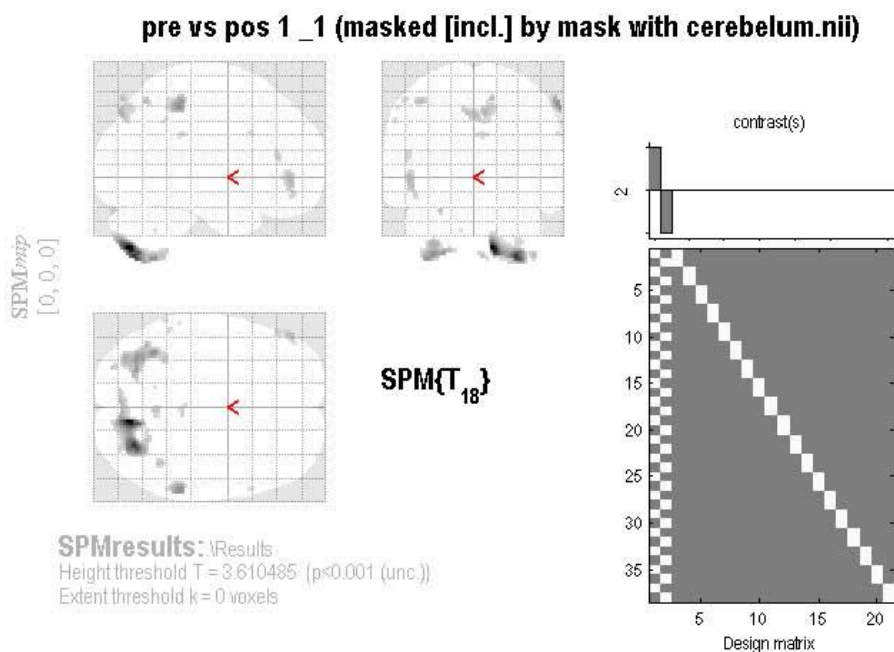
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	k _E	p _{uncor}	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	T	(Z)	p _{uncor}			
0.959	0.894	0.894	0.894	25	0.384	0.866	0.694	4.54	3.66	0.000	-8	-30	8
0.894	0.828	0.828	0.828	40	0.270	0.875	0.694	4.52	3.65	0.000	4	26	60
0.634	0.630	0.630	0.630	82	0.121	0.878	0.694	4.51	3.64	0.000	6	-30	28
0.904	0.828	0.828	0.828	38	0.282	0.909	0.716	4.43	3.59	0.000	-12	-10	78
0.856	0.780	0.780	0.780	47	0.232	0.916	0.716	4.41	3.58	0.000	-42	-64	52
0.711	0.701	0.701	0.701	70	0.149	0.923	0.716	4.39	3.57	0.000	-48	46	-10
						0.924	0.716	4.38	3.57	0.000	-50	44	-2
0.987	0.894	0.894	0.894	14	0.522	0.937	0.732	4.33	3.54	0.000	0	0	68
0.968	0.894	0.894	0.894	22	0.415	0.948	0.758	4.29	3.52	0.000	18	-56	72
0.990	0.894	0.894	0.894	12	0.556	0.971	0.817	4.18	3.45	0.000	42	-52	-58
0.985	0.894	0.894	0.894	15	0.506	0.972	0.817	4.17	3.45	0.000	-12	-4	16
0.956	0.894	0.894	0.894	26	0.374	0.974	0.817	4.16	3.43	0.000	-18	-100	-16
0.962	0.894	0.894	0.894	24	0.394	0.976	0.817	4.15	3.43	0.000	-66	-24	28
0.992	0.894	0.894	0.894	11	0.575	0.981	0.845	4.11	3.40	0.000	30	68	-8
0.979	0.894	0.894	0.894	18	0.463	0.989	0.861	4.03	3.36	0.000	20	28	58
0.981	0.894	0.894	0.894	17	0.477	0.993	0.906	3.96	3.32	0.000	18	-18	74
0.992	0.894	0.894	0.894	11	0.575	0.996	0.960	3.90	3.27	0.001	-52	34	14
0.983	0.894	0.894	0.894	16	0.491	0.997	0.975	3.83	3.24	0.001	-66	-40	32
0.985	0.894	0.894	0.894	15	0.506	0.999	0.975	3.75	3.18	0.001	-62	-50	42

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.61, p = 0.001 (1.000)
 Extent threshold: k = 10 voxels, p = 0.594 (0.993)
 Expected voxels per cluster, <k> = 35.439
 Expected number of clusters, <c> = 4.95
 FWEp: 6.869, FDRp: Inf, FWEc: 340, FDRc: 441

Degrees of freedom = [1, 0, 18, 0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 (voxels)
 Volume: 1945464 = 243183 voxels = 489.4 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 2/2

Anexo L – Resultados pré vs pós diminuição glicolítica com máscara (ROIs)



Statistics: p-values adjusted for search volume

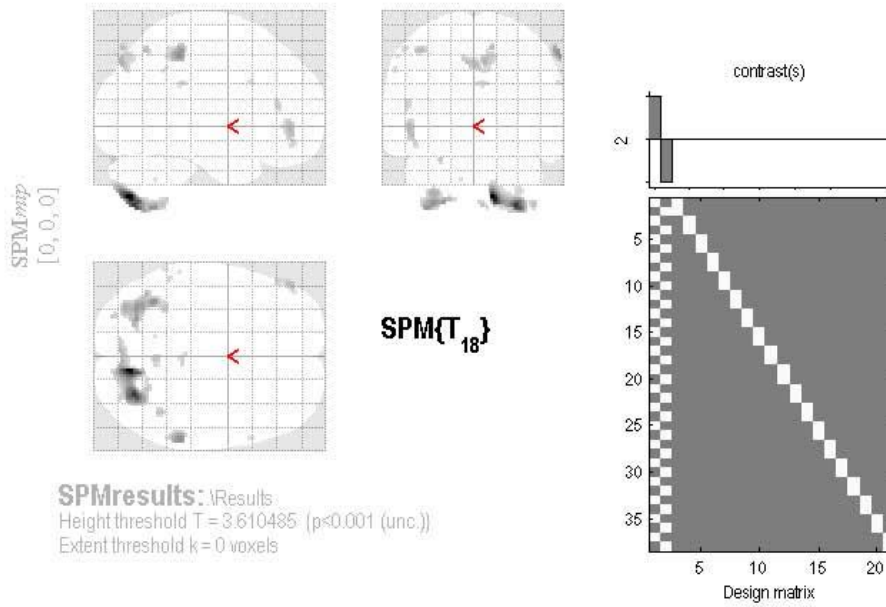
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\equiv})	p_{uncorr}			
0.000	17	0.029	0.015	277	0.009	0.003	0.038	7.87	5.12	0.000	12	-76	-52
						0.023	0.071	6.62	4.66	0.000	30	-72	-58
						0.440	0.296	4.67	3.73	0.000	34	-64	-62
		0.486	1.000	56	0.194	0.264	0.202	5.05	3.93	0.000	62	-38	48
		0.075	1.000	196	0.023	0.276	0.202	5.02	3.92	0.000	-36	-58	-60
						0.291	0.216	4.98	3.90	0.000	-32	-70	-56
						0.528	0.314	4.52	3.65	0.000	-32	-78	-50
		0.299	1.000	91	0.104	0.546	0.314	4.49	3.63	0.000	6	-80	44
						0.634	0.379	4.35	3.55	0.000	12	-80	54
						0.676	0.390	4.28	3.51	0.000	-2	-82	44
		0.572	1.000	44	0.247	0.614	0.379	4.38	3.57	0.000	-50	44	-2
		0.824	1.000	15	0.506	0.672	0.390	4.29	3.51	0.000	-42	-62	52
		0.852	1.000	12	0.556	0.738	0.447	4.18	3.45	0.000	42	-52	-58
		0.861	1.000	11	0.575	0.744	0.447	4.17	3.44	0.000	4	-56	-58
		0.925	1.000	4	0.754	0.830	0.676	4.01	3.35	0.000	-26	-88	-26
		0.898	1.000	7	0.664	0.859	0.676	3.95	3.31	0.000	-46	46	-14
		0.888	1.000	8	0.639	0.882	0.676	3.90	3.28	0.001	4	-36	28
		0.861	1.000	11	0.575	0.883	0.676	3.90	3.27	0.001	-52	34	14
		0.934	1.000	3	0.792	0.919	1.000	3.80	3.21	0.001	-52	-46	54
		0.954	1.000	1	0.894	0.955	1.000	3.67	3.13	0.001	-12	-56	-40
		0.954	1.000	1	0.894	0.958	1.000	3.66	3.12	0.001	-58	-38	48

table shows 3 local maxima more than 6.0mm apart

Height threshold: $T = 3.61$, $p = 0.001$ (0.968)
 Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.968)
 Expected voxels per cluster, $<k> = 35.439$
 Expected number of clusters, $<c> = 3.43$
 FWEp: 6.120, FDRp: 7.234, FWEc: 513, FDRc: 228

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 {voxels}
 Volume: 474768 = 59346 voxels = 95.0 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 1

pre vs pos 1_1 (masked [incl.] by mask with cerebelum.nii)



SPMresults: \Results
 Height threshold T = 3.610485 (p<0.001 (unc.))
 Extent threshold k = 0 voxels

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	k _E	p _{uncor}	p _{FWE-cor}	q _{FDR-cor}	T	(Z)	p _{uncor}			
0.944		1.000	1.000	2	0.837	0.961	1.000	3.65	3.11	0.001	60	14	30
0.944		1.000	1.000	2	0.837	0.967	1.000	3.61	3.09	0.001	-60	-48	40

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.61, p = 0.001 (0.968)
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.968)
 Expected voxels per cluster, <k> = 35.439
 Expected number of clusters, <c> = 3.43
 FWEp: 6.120, FDRp: 7.234, FWEc: 513, FDRc: 228

Degrees of freedom = [1.0, 18.0]
 FWHM = 14.7 15.3 16.3 mm mm mm; 7.3 7.6 8.1 {voxels}
 Volume: 474768 = 59346 voxels = 95.0 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 457.05 voxels)
 Page 2/2