

ACUFENOS: VIA FINAL COMUM E ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Rosmaninho Seabra

Otorrinolaringologista, Hospitais Privados de Portugal, Porto.

Resumo

Os acufenos subjectivos idiopáticos são um sintoma muito incomodativo e perturbador, muitas vezes mesmo incapacitante para o doente que deles padece. Para o médico constituem um desafio de difícil resolução pela subjectividade na sua avaliação e pela dificuldade que representa o seu controle. Os acufenos devem ser investigados de forma completa e cuidadosa, incluindo nesta investigação a noção de que o ouvido interno é um todo, uma unidade anatomofisiológica. Todos os acufenos apresentam como denominador comum uma perturbação no comportamento emocional associada ao estímulo auditivo aberrante. Isto sugere que, todos os acufenos, independentemente da sua origem, partilham uma **via final comum** que seria a responsável pela transformação do acufeno – fenómeno sensorial, em acufeno – fenómeno afectivo. Através dos estudos de medicina nuclear com SPECT e PET foi possível investigar algumas das vias envolvidas neste processamento central dos acufenos. O **síndrome de deficiência de benzodiazepinas** é uma entidade clínica caracterizada pela deficiência de receptores das benzodiazepinas GABA-A (ácido gamaaminobutírico). Em termos clínicos temos um acufeno de origem central muitas vezes associado a hiperacusia e hiperreflexia nas provas calóricas. Para este tipo de acufeno sugere-se uma estratégia terapêutica assente numa associação de um agonista GABA – gabapentina – com uma benzodiazepina com propriedades anti-epilépticas – clonazepam. Apresentamos um estudo clínico retrospectivo com esta associação terapêutica, que foi realizado em 2006 e apresentado no XXXIII Congresso da Sociedade de Neurootologia e Equilibrimetria (NES) na Alemanha. Nesse estudo concluímos que este tratamento está associado com uma percentagem de sucesso no controle dos acufenos da ordem dos 70%.

Palavras chave: Acufenos, Síndrome de deficiência de benzodiazepinas.

Abstract

Subjective idiopathic tinnitus is a very annoying and perturbing symptom, many times even incapacitating for the patient who suffers from it. For the doctor they compose a challenge, difficult to resolve given the subjectiveness of its evaluation and the difficulty in control-

ling them. Tinnitus should be investigated thoroughly and precisely, keeping the inner ear as a whole in mind, an anatomic-physiologic unit. All tinnitus have, as a common denominator, an emotional behaviour disorder associated with the divergent auditory stimulus. This suggests that, all tinnitus, apart from their origin, share a **common final route** which would be responsible for transformation of the tinnitus - sensorial phenomenon, into a tinnitus - affective phenomenon. Through nuclear medicine studies with SPECT and PET it was possible to investigate some routes involved in this central processing of tinnitus. The **benzodiazepine deficiency syndrome** is a clinical entity characterized by deficiency of the benzodiazepine receptors GABA-A (gamma-aminobutyric). Clinically, we have a tinnitus of central origin many times associated with hyperacusia and hyper-reflexology on caloric test. For this type of tinnitus a therapeutic strategy based on the association of a GABA agonist - gabapentin - with a benzodiazepine with antiepileptic properties - clonazepam, is suggested. We discuss a retrospective clinical study with this therapeutic association, which was accomplished in 2006 and shown at the XXXIII Neuro-otology and Equilibrimetry (NES) Society Congress in Germany. In this study we conclude that this treatment is associated with a 70% success rate in tinnitus control.

Key-words: Tinnitus, Benzodiazepine deficiency syndrome.

Introdução

Os acufenos – também chamados tinitus ou zumbidos – são um sintoma extremamente comum que perturba, por vezes de forma desesperante, a vida de quem deles padece. Sendo um sintoma subjectivo, apenas sentido e referido pelo doente, é muito difícil de definir ou medir, sendo muitas vezes desvalorizado o sofrimento destes doentes. Para o médico, constituem um desafio difícil de resolver, muitas vezes fonte de frustração e impotência.

Referimo-nos aqui ao acufeno subjectivo idiopático incapacitante. Estes acufenos são na grande maioria dos casos o sinal externo de uma patologia benigna que não tem mais importância do que aquela que é dada pelo sofrimento que causa ao doente. Este sofrimento pode ser de tal modo importante que leva à incapacidade do doente para executar as tarefas do dia a dia. Incapacidade de se concentrar no seu trabalho, de

dormir, de relaxar e de estar com a família ou os amigos, sentindo-se frequentemente irritado por causa do acufeno. Este incómodo causado pelo acufeno nem sempre é proporcional à intensidade subjectiva com que ele é percebido, sendo a reacção aversiva ao som o factor essencial na predição do grau de incómodo causado pelo acufeno.

Alguns definem o acufeno como uma alucinação auditiva ou uma percepção auditiva fantasma^{1,2} (Pawel Jastreboff e Jonathan Hazell). Há quem prefira defini-lo como a percepção aberrante de um som não relacionado com uma fonte externa de estimulação auditiva^{3,4,5}.

Em 1997 Shulman propôs que se definisse o acufeno como uma perturbação da percepção auditiva devida a uma alteração do estado de excitação/inibição nas redes neuronais, resultando numa dessincronização do sinal neuronal⁶. Daqui se retiram duas conclusões: primeiro que o acufeno não é um som fantasma mas sim um fenómeno electrofisiológico, e que existiria um mecanismo inicial subjacente a todos os acufenos que seria a dessincronização, isto é, a ausência de sincronia ou interferência no “timing” e na relação de fase das descargas neuronais.

Clinicamente o acufeno manifesta-se como uma percepção auditiva aberrante, que persiste no tempo, criando uma memória auditiva paradoxal caracterizada por um desvio patológico da atenção, e portanto também da consciência, em direcção a si próprio, associada a uma carga emocional/afectiva negativa. Esta transformação de fenómeno sensorial, em fenómeno afectivo é comum e define todos os acufenos. É neste processo que se postula a existência de uma Via Final Comum para todos os acufenos⁷.

Esta afirmação não desvaloriza, ao contrário reforça, a necessidade de estabelecer um diagnóstico topográfico e clínico, o mais preciso possível. A escolha da terapia depende deste diagnóstico.

Diagnóstico clínico e topográfico do acufeno

O acufeno pode apresentar-se como sintoma único, mas muitas vezes associa-se com hipoacusia neurosensorial e/ou vertigem. Vários trabalhos nomeadamente de Shulman e colaboradores mostraram que o exame completo otoneurológico de rotina era importante no estudo destes doentes^{8,9,10,11,12}. Assim, para o estudo e investigação dos zumbidos devemos incluir não só a avaliação da função auditiva mas também a avaliação da função vestibular.

Em relação ao acufeno referido pelo doente, é importante caracterizar bem a sua **localização** – se o doente percebe o som no ouvido – especificando se é no ouvido esquerdo, no direito ou em ambos os ouvidos – ou ainda se o doente percebe o som na cabeça.

Devemos caracterizar também o **tipo de som**, se único ou múltiplo, se é pulsátil ou contínuo, e ainda se é entendido de uma forma permanente ou intermitente.

QUADRO 1: Exames de Audiovestibulometria

AUDIOMETRIA
Audiometria tonal
Audiometria vocal
Audiometria supraliminar
(LDL – Limiar de audibilidade máxima)
Acufenometria
Impedancimetria
Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral
Electrococleografia
VESTIBULOMETRIA
Craneocorpografia
Posturografia
Electro/Videonistagmografia

Importa ainda saber a **data do início** do acufeno, bem como as **circunstâncias do seu aparecimento** se apareceu de forma súbita ou gradual, se na altura houve um acidente traumático sonoro ou outro, ou ainda se estava a fazer algum tipo de medicação e quais as doenças concomitantes.

Devemos também questionar a presença de **sintomas associados** referindo explicitamente a existência ou ausência de dificuldade auditiva/hipoacusia, perturbações do equilíbrio e/ou sensação de pressão auricular ou ouvido tapado.

Cada dia mais frequente, a **hiperacusia** – reacção aversiva a determinados sons externos – é um sintoma associado de grande importância no estudo dos acufenos, inclusive com valor prognóstico.

A investigação das **situações que influenciam o acufeno**, como a relação com o stress, a exposição ao ruído, o silêncio e até alguns medicamentos.

Os antecedentes pessoais e familiares devem também ser indagados, nomeadamente o sistema cardiovascular e algumas doenças metabólicas como a diabetes e perturbações da tiróide.

Ponto fulcral no decorrer da entrevista com o doente é a avaliação da relevância do acufeno para a vida do doente: a **intensidade subjectiva** do acufeno e o **grau de incómodo** que ele lhe causa.

A **intensidade subjectiva** é avaliada pedindo ao doente para assinalar numa escala de 0 (zero) a 10 (dez) – sendo zero a ausência de acufeno, 1 (um) o som de intensidade mínima e 10 (dez) o som de intensidade máxima – a intensidade que ele atribui ao seu acufeno. Devemos explicar ao doente que esta “nota” será valorizada sobretudo em termos relativos na comparação com as “notas” das futuras consultas.

O grau de incómodo causado pelo acufeno pode ser avaliado da mesma forma – através de uma escala analógica, ou como habitualmente fazemos, através de questões muito simples como a interferência do acufeno com o sono, a capacidade de concentração, o trabalho, o lazer e até o humor do doente.

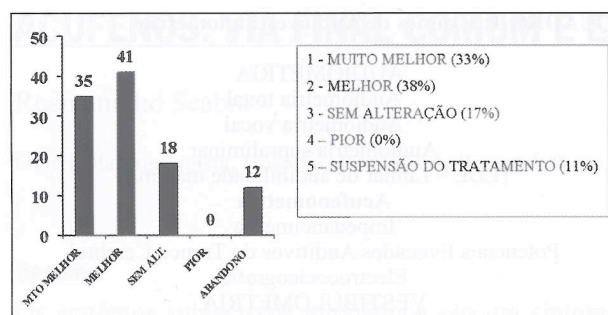


Fig. 1 Resultados obtidos em número de total de doentes (no gráfico) e em percentagem.

Exames Subsidiários

Em relação aos exames subsidiários salienta-se a necessidade de considerar o ouvido interno como uma unidade funcional cocleo-vestibular e portanto proceder a um estudo audiovestibulométrico completo, mesmo na ausência de sintomas indicativos de patologia vestibular.

Este procedimento vai também contribuir para o estabelecimento do diagnóstico topográfico do acufeno.

Os exames subsidiários de audiovestibulometria estão listados no quadro 1.

Realçamos aqui o interesse da avaliação psicoacústica do acufeno – **acufenometria**. Com este exame avaliamos a tonalidade, intensidade, nível mínimo de mascaramento e inibição residual do acufeno.

Tonalidade: o objectivo é encontrar o som mais parecido com o acufeno, não necessariamente igual mas de todos o mais semelhante em termos de tonalidade ou frequência.

Intensidade: o objectivo é procurar determinar a intensidade do acufeno utilizando como termo de comparação outro som.

Nível mínimo de mascaramento: o objectivo é fazer desaparecer o acufeno aumentando o volume de um som externo. Pretendemos determinar o momento em que este som faz com que o acufeno deixe de ser audível pelo doente

Inibição residual: o objectivo é determinar se há alguma alteração no acufeno do doente após exposição do ouvido a um ruído mascarador. Há quatro hipóteses de resultado para esta prova: 1) Inibição completa – o zumbido desaparece completamente durante algum tempo; 2) Inibição parcial – diminuição da intensidade do acufeno ou alteração da sua tonalidade; 3) Negativa – Sem resposta; 4) Efeito rebound – Aumento da intensidade do zumbido, ou aparecimento de novo de zumbido no ouvido contralateral

Diagnóstico topográfico

Após este estudo prévio devemos estar aptos a classificar o acufeno nos seus diversos tipos clínicos e estabelecer o

diagnóstico topográfico da lesão^{4,13,14}. Os acufenos subjectivos idiopáticos podem ter origem em qualquer local da via auditiva desde o pavilhão auricular até ao córtex auditivo na região temporal. Podem ser classificados, em termos topográficos, em periféricos e centrais.

Os acufenos subjectivos idiopáticos periféricos têm origem no ouvido médio e/ou na região cocleovestibular e podem ser causados por diversas situações como a obstrução tubar, otopatia crónica, otosclerose, lesões cocleares induzidas por trauma acústico, hidropsia endolinfática, etc.

Os acufenos subjectivos idiopáticos de origem central podem ser secundários a traumatismos craneoencefálicos, doença vascular e/ou doença degenerativa, entre outros.

Via final comum

Todos os doentes com acufenos apresentam como denominador comum uma perturbação no comportamento emocional associada ou em resposta, ao estímulo auditivo aberrante. Isto sugere que todos os acufenos, independentemente da sua origem partilham uma **via final comum** que seria a responsável pela transformação do acufeno – fenómeno sensorial, em acufeno – fenómeno afectivo^{4,7}.

Esta via final comum está identificada e tem como núcleo estrutural o lobo temporal medial e o complexo amígdala – hipocampo. A função fundamental deste sistema seria o estabelecimento de uma **memória auditiva paradoxal**.

Os mecanismos subjacentes à génese do acufeno estariam relacionados com a diminuição da inibição mediada pelo ácido gamaaminobutírico (GABA) devida à desorganização dos influxos excitatórios mediados pelo glutamato. O bloqueio da inibição, representada pelo GABA, resulta na génese de acufenos, que seria assim o equivalente de um fenómeno auditivo epileptiforme^{4,6,7}.

É há muito reconhecida como área do córtex primário auditivo uma zona do lobo temporal. Deste córtex auditivo primário partem projecções para várias zonas incluindo o hipocampo e complexo da amígdala. A área chave do cérebro para a persistência dos acufenos seria o **sistema do lobo temporal medial** – que inclui a integração de vários circuitos que fazem a translação sensorial – emocional.

Estudos com SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) demonstraram a importância de algumas áreas do córtex temporal na génese dos acufenos, especialmente os identificados como acufenos de tipo central. Demonstraram também a relação deste tipo particular de acufenos com um marcador bioquímico o receptor ácido gamaaminobutírico – benzodiazepina (GABA-A).

Com base nestes conhecimentos, foi possível definir um tipo particular de acufenos de origem central que estava relacionado com uma deficiência dos receptores de

benzodiazepinas, o receptor GABA-A, que Shulman designou como **síndrome de deficiência de benzodiazepinas**.

Para este síndrome foi proposta uma terapia específica – a que Shulman chama Terapia dirigida para o Receptor Alvo (Receptor Targeted Therapy) – que se baseia na utilização de uma associação de um agonista GABA com uma benzodiazepina^{15,16,17,18}. Com este fim tem sido utilizada a associação de gabapentina com clonazepam.

Implicações terapêuticas

Surge assim uma teoria etiopatogénica formada a partir de uma possível origem “epileptiforme” dos acúfenos. Este foco de hiperexcitabilidade seria consequência da diminuição da inibição (mediada pelo GABA) e do reforço do efeito excitatório (mediado pelo glutamato) ao nível do sistema do lobo temporal medial.

De acordo com esta teoria, estaria indicado – em particular nos acúfenos de origem central com forte componente emocional/afectivo, com hiperacusia associada e com uma resposta hiperreflexiva às provas calóricas da electronistagmografia – a utilização de uma terapia dirigida para o receptor alvo (GABA-A) com uma associação de gabapentina e clonazepam.

A gabapentina é um agonista do GABA com actuação preferencial em casos de deficiência dos receptores GABA-A, e portanto com uma indicação para utilização específica nos acúfenos de origem central. O tratamento inicia-se com uma dose de 200 mg dividida por duas tomas, sendo a dosagem aumentada de 100 mg todas as semanas até haver um controle dos acúfenos.

O clonazepam é um anti-epiléptico com alta afinidade para os receptores das benzodiazepinas. O tratamento inicia-se com uma dosagem de 0,25 mg/dia que é aumentada todas as semanas até um máximo de 1 mg/dia em duas tomas.

Este tratamento deve ser continuado por 4 a 6 semanas altura em que será avaliada a sua eficácia no controle dos acúfenos e decidida a sua continuação eventualmente com uma dose de manutenção.

Estudo clínico retrospectivo

De acordo com este enquadramento teórico decidimos efectuar uma avaliação retrospectiva dos resultados obtidos com esta terapia durante os anos de 2005 e 2006 nos nossos doentes do Hospital Privado de Portugal e da Clínica de Vertigem e Zumbido. Este estudo foi apresentado no XXXIII Congresso da Sociedade de Neurootologia e Equilibrimetria (NES) na Alemanha em Março de 2006

A amostra engloba 106 doentes, sendo 61 do sexo feminino (correspondendo a 58% da amostra) e 45 do

masculino (42% do total) com uma idade média de 48 anos.

Todos os doentes fizeram a autoavaliação da intensidade subjectiva do acúfeno numa escala de 0 (zero) a 10 (dez), como atrás referido, antes e imediatamente após o tratamento.

Classificamos os resultados em quatro grupos de acordo com esta autoavaliação subjectiva em:

MUITO MELHOR – uma melhoria na escala de autoavaliação superior a 3 pontos

MELHOR – uma melhoria na escala de autoavaliação de 3 pontos ou menos

SEM ALTERAÇÃO – sem alteração na escala de autoavaliação

PIOR – qualquer agravamento da avaliação subjectiva do doente

Resultados

Os resultados obtidos podem ser visualizados na figura 1.

Uma percentagem de 11% dos doentes abandonou o tratamento por iniciativa própria ou por ocorrência de efeitos secundários.

No conjunto tivemos 71% de resultados positivos (muito melhor e melhor).

Conclusão

O síndrome de deficiência de benzodiazepinas é uma entidade clínica caracterizada pela deficiência de receptores das benzodiazepinas GABA-A (ácido gamaaminobutírico). Em termos clínicos caracteriza-se por um acúfeno de origem central, bilateral, muitas vezes associado a hiperacusia e no caso de coexistir uma perturbação do equilíbrio o mais provável é encontrarmos na electronistagmografia uma hiperreflexia das provas calóricas.

A terapêutica proposta – um agonista GABA (gabapentina) associado a uma benzodiazepina com propriedades anti-epilépticas (clonazepam) – tem revelado uma eficácia muito interessante no controle dos acúfenos.

No estudo clínico retrospectivo que apresentamos, realizado em Março de 2006, concluímos por uma taxa de sucessos de 71%. Não contabilizamos nenhum doente como tendo piorado no fim da terapia, mas temos uma percentagem significativa de doentes (11%) que, por iniciativa própria ou devido a efeitos secundários, teve de abandonar o tratamento.

Este tratamento – tal como todos os tratamentos que executamos para os acúfenos – é acompanhado por um aconselhamento que inclui uma explicação detalhada dos mecanismos envolvidos na génese e persistência do acúfeno, nomeadamente a formação de uma memória auditiva paradoxal, tentando levar o doente a envolver-

se no processo de controle do seu acufeno favorecendo a habituação da reacção. Como primeira etapa é estabelecido o objectivo não de acabar com o acufeno mas de, continuando a senti-lo, não se sentir incapacitado ou perturbado por isso.

O aconselhamento psicoterapêutico, mesmo feito de uma forma empírica, tem um papel fundamental em qualquer tratamento, no entanto, o papel da terapêutica medicamentosa tem vindo a ganhar eficácia, revelando-se actualmente, essencial no controle dos acufenos.

Bibliografia

- 1 Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research* 8:221-254, 1990
- 2 Jastreboff PJ, Hazell JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br. J Audiology* 27: 7-17, 1993
- 3 Shulman A: Secondary endolymphatic hydrops -Tinnitus; *Otolaryngology. Head and Neck Surgery* 104-1:146-147,1991.
- 4 Shulman A: Tinnitus: Diagnosis and Treatment. (ed.) Philadelphia, Lea and Febiger, 1991.
- 5 Claussen CF, DeSa JV: Clinical Study of Human Equilibrium by Electronystagmography and Allied Tests. Bombay, Popular Prakashan, 1978.
- 6 Shulman A. Goldstein B. Tinnitus Dyssynchrony – Synchrony Theory: A Translational Concept for Diagnosis and Treatment; *International Tinnitus Journal* 12; 2 101-114, 2006
- 7 Shulman A. A final common pathway for tinnitus – the medial temporal lobe system.; *International Tinnitus Journal* 1 (2) 115-126, 1995
- 8 Neurootological evaluation of tinnitus :J.C.R. Seabra, H. Diamantino, J. Faria Almeida, ; *International Tinnitus Journal* 1 , 93-97, 1995
- 9 Neurootological profile of patients suffering from tinnitus; J.C.R. Seabra, H. Diamantino, A Faria Almeida, J. Faria Almeida; *Neurootology Newsletter*, vol 3, nº1, 1998
- 10 Abep in patients with tinnitus as an isolated symptom; Trancoso, A; Seabra, J.C.; *Neurootology Newsletter*; vol. 4, n.º1, 1999
- 11 Avaliação médica e audiológica dos doentes com zumbido; J. C. Rosmaninho Seabra, J. Almeida Ribeiro; *Rev. Port. de ORL e Cir. Cerv. Facial* vol.38 n.º1, 25-31, Março 2000
- 12 Shulman A. Medical Audiological Evaluation of Tinnitus Patients.; *Seminar Hearing* 8 (1): 7-14
- 13 Claussen CF, Bergmann de Bertora JM, Bertora GO: *Otoneurooftalmologia*, (ed) Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1988.
- 14 Claussen CF, Tato JM: *Equilibríometria Practica*, Buenos Aires, Hasenclever and Cia, 1973.
- 15 Bahmad Favez et al. Benzodiazepines and GABAergic in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin; *International Tinnitus Journal* 12 140-144, 2006
- 16 Shulman A. Goldstein B. Pharmacotherapy for severe disabling subjective idiopathic tinnitus; *International Tinnitus Journal* 12; 2 161-171, 2006
- 17 Shulman A. et al. Benzodiazepine receptor deficiency and tinnitus; *International Tinnitus Journal* 6; 98-111, 2000
- 18 Shulman A. Goldstein B. et al. GABA-A-benzodiazepine-chloride-receptor-targeted therapy for tinnitus control; *International Tinnitus Journal* 8; 30-36, 2002