



ARTIGO ORIGINAL

# Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on tinnitus improvement<sup>☆</sup>



Camila L. Radunz <sup>a</sup>, Cristina E. Okuyama <sup>a</sup>, Fátima C.A. Branco-Barreiro <sup>b</sup>, Regina M.S. Pereira <sup>c</sup> e Susana N. Diniz <sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN), Programa de Mestrado Profissional em Farmácia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Fonoaudiologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN), Programa de Mestrado Profissional em Farmácia e Mestrado e Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de março de 2019; aceito em 15 de maio de 2019

Disponível na Internet em 17 de outubro de 2020

## KEYWORDS

*Ginkgo biloba*;  
Hearing aids;  
Hearing loss;  
Tinnitus

## Abstract

**Introduction:** Tinnitus is defined as the perception of sound without its actual presence in the environment. It has been the subject of a great number of studies, especially considering its consequences on patient's quality of life.

**Objective:** This study aimed to investigate the effect of hearing aids and/or *Ginkgo biloba* extract EGb 761 on tinnitus in patients with hearing loss.

**Methods:** This is a trial randomized-controlled treatment, parallel, double-blind, with three-arm. Thirty-three adults subjects were divided into three groups: group 1 – subjects undergoing drug therapy with *Ginkgo biloba* extract EGb 761; group 2 – individuals fitted with digital hearing aids; group 3 – individuals submitted to drug therapy with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and using hearing aids. The tinnitus handicap inventory and visual analogue scale were used to evaluate self-perception of tinnitus loudness and severity before treatment and 90 days after treatment.

**Results:** This study demonstrated a significant correlation between tinnitus handicap inventory and visual analogue scale, before and after treatment. We observed a significant improvement in self-perception of tinnitus loudness and severity after 90 days of treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and/or hearing aids. No correlation was found between tinnitus onset time and self-perception of tinnitus loudness and severity. Hearing aids were more effective in patients with a shorter tinnitus onset time and *Ginkgo biloba* extract was effective regardless of tinnitus duration.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.05.003>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Radunz CL, Okuyama CE, Branco-Barreiro FC, Pereira RM, Diniz SN. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on tinnitus improvement. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:734–42.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [dinizsusana@gmail.com](mailto:dinizsusana@gmail.com), [susana.diniz@anhanguera.com](mailto:susana.diniz@anhanguera.com) (S.N. Diniz).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**Conclusions:** It was possible to prove the effectiveness of the hearing aids and/or *Ginkgo biloba* extract EGb 761 treatment, which shows success in the control of tinnitus contributing to the improvement of this symptom.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## PALAVRAS-CHAVE

*Ginkgo biloba*;  
Prótese auditiva;  
Perda auditiva;  
Zumbido

## Estudo clínico randomizado da eficácia da prótese auditiva associada ao extrato de *Ginkgo biloba* (EGb 761) na melhoria do zumbido

### Resumo

**Introdução:** O zumbido é definido como a percepção de um som sem a sua presença real no ambiente e tem sido objeto de um grande número de estudos, especialmente devido às suas consequências na qualidade de vida do paciente.

**Objetivo:** Investigar o efeito de próteses auditivas e/ou extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 sobre o zumbido em pacientes com perda auditiva.

**Método:** Ensaio clínico randomizado controlado, paralelo, duplo-cego, com três braços. Trinta e três indivíduos adultos foram divididos em três grupos: Grupo 1 - indivíduos submetidos à terapia medicamentosa com extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761; Grupo 2 - indivíduos equipados com próteses auditivas digitais; Grupo 3 - indivíduos submetidos à terapia medicamentosa com extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 e próteses auditivas. O *Tinnitus handicap inventory* e a escala visual analógica foram usados para avaliar a autopercepção de intensidade e da gravidade do zumbido antes do tratamento e 90 dias após o tratamento.

**Resultados:** Este estudo demonstrou uma correlação significativa entre o *Tinnitus handicap inventory* e a escala visual analógica, antes e após o tratamento. Observou-se melhoria significativa na autopercepção de *loudness* e da intensidade do zumbido após 90 dias de tratamento com extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 e/ou prótese auditiva. Não foi encontrada correlação entre o tempo de início do zumbido e a autopercepção da intensidade e gravidade do zumbido. As próteses auditivas foram mais eficazes em pacientes com menor tempo de início de zumbido e o extrato de *Ginkgo biloba* foi eficaz, independentemente da duração do zumbido.

**Conclusões:** Foi possível comprovar a eficácia do tratamento com a prótese auditiva e/ou extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761, o que demonstra sucesso no controle do zumbido e contribui para a melhoria desse sintoma.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

O zumbido tem sido objeto de um grande número de estudos, especialmente devido às suas consequências na qualidade de vida dos pacientes. É definido como a percepção de um som sem a sua presença real no ambiente.<sup>1</sup> É considerado um sintoma, não uma doença em si, de anomalias da função coclear e do processamento de sinais no sistema nervoso central.<sup>2</sup> Na maioria das vezes, o zumbido está associado a outras doenças e é difícil isolar suas causas: doenças otológicas; alterações cardiovasculares; doenças metabólicas, neurológicas e psiquiátricas; fatores odontológicos e possíveis consequência de ingestão de drogas, cafeína, nicotina e álcool.<sup>2</sup> Os profissionais de saúde estão cada vez mais envolvidos em obter uma avaliação mais precisa e exata dos pacientes, além de buscar opções terapêuticas eficazes e duradouras.<sup>3</sup>

A maioria dos pacientes com zumbido (85% a 96%) apresenta algum grau de perda auditiva,<sup>4</sup> o que mostra que, independentemente do grau da perda, o zumbido tem um impacto maior na qualidade de vida das pessoas.<sup>5,6</sup> A correlação positiva entre perda auditiva e zumbido pode ser justificada se considerarmos que o primeiro pode ser o fator desencadeante do último, uma vez que o dano ou a degeneração da orelha interna e do nervo vestibulococlear podem causar esse sintoma.<sup>5</sup> Uma prótese auditiva (PA) de amplificação convencional é um dos dispositivos mais usados para reabilitar a perda auditiva.<sup>6</sup> A PA também tem sido usada no tratamento do zumbido, por ser uma opção eficiente para minimizar sua percepção pelos pacientes e iniciar e facilitar o processo de habituação ao zumbido.<sup>7</sup>

A terapia medicamentosa é usada para tratar o zumbido e vários fármacos/princípios ativos são comumente usados para minimizar esse sintoma; entre eles encontramos o clori-

drato de lidocaína, carbamazepina, gabapentina, cloridrato de fluoxetina, cloridrato de sertralina, clonazepam, alprazolam, betaistina, cinarizina, flunarizina e o extrato de *Ginkgo biloba*.<sup>3</sup>

Além disso, associações de diferentes fármacos usados no tratamento do zumbido com extrato de *Ginkgo biloba*<sup>8,9</sup> também são descritas na literatura, embora esses estudos sejam controversos.

O extrato das folhas de *Ginkgo biloba* é rico em flavonas e flavonoides glicosilados, terpenos, lactonas e outros componentes, responsáveis pelas propriedades farmacológicas do extrato.<sup>10</sup> O extrato é usado em medicina e é prescrito para disfunções cognitivas, inclusive demência<sup>11</sup> e insuficiência vascular cerebral,<sup>12</sup> perda de memória recente, dor de cabeça, vertigem<sup>13,14</sup> e zumbido, além de instabilidade emocional acompanhada de ansiedade.<sup>15</sup> As preparações que contêm *Ginkgo biloba* aumentam o fluxo sanguíneo, com resultante melhoria do suprimento de oxigênio para as células, protegem os tecidos dos danos consequentes à falta de oxigênio. Além disso, tem sido demonstrado que seu uso inibe a agregação plaquetária. Assim, é recomendado no caso de déficit no fluxo sanguíneo cerebral, o que pode ocasionar perda de memória, tontura, dores de cabeça e zumbido.<sup>13,14</sup> Estudos têm demonstrado que as lactonas terpênicas, como o Ginkgolide B e o bilobalide, são os componentes do extrato responsável por essas propriedades.<sup>10</sup>

Assim, considerando as propriedades terapêuticas do *Ginkgo biloba* e o emprego da PA na reabilitação auditiva, isso leva-nos a investigar o efeito do uso do extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 e/ou prótese auditiva (PA) no zumbido em pacientes com perda auditiva.

## Método

### Desenho do estudo

Ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo, duplo-cego, com três braços, registrado (TRIAL: RBR-2SN8XV) no registro brasileiro de ensaios clínicos (ReBEC) ([http://www.ensaiosclinicos.gov.br/](http://www ensaiosclinicos.gov.br/)). O processo de alocação aleatória consistiu em gerar uma sequência aleatória num arquivo Excel para randomização e foi usada a regra de alocação aleatória, que escolhe aleatoriamente uma das possíveis atribuições balanceadas do número de indivíduos por tratamento.

Os examinadores responsáveis pela aplicação dos questionários durante o estudo foram cegados para a intervenção. Além disso, um funcionário de fora da equipe de pesquisa inseriu os dados no computador em folhas de dados separadas, para que os pesquisadores pudessem analisar os dados sem ter acesso às informações sobre a alocação.

### Participantes

O processo de adesão dos participantes foi feito após consulta com o otorrinolaringologista, que identificou os indivíduos adequadamente, gerou a sequência de alocação aleatória e inscreveu e designou os participantes para as intervenções. O tamanho da amostra (n=35) foi determinado pelo número de indivíduos submetidos à consulta

médica entre julho e agosto de 2015 em um centro audiológico em Rondonópolis (MT), Brasil.

### Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar e estavam completamente livres para se recusar a participar sem qualquer prejuízo ao seu tratamento na clínica. Os critérios de inclusão dos pacientes foram: indivíduos maiores de 18 anos; queixa de zumbido (uni ou bilateral) havia pelo menos 3 meses; perda auditiva neurossensorial uni- ou bilateral ou mista, independentemente do grau e da configuração; tanto homens quanto mulheres foram recrutados. Os critérios de exclusão dos pacientes foram: ter usado aspirina ou ácido acetilsalicílico (AAS) no último mês; uso de *Ginkgo biloba* nos últimos 3 meses; aqueles sob uso de antidepressivos; com comprometimento da orelha média (otite ou disfunção tubária) no momento da avaliação.

### Intervenções

Os pacientes foram divididos em: Grupo 1 - pacientes (n = 11) que receberam terapia medicamentosa com extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761, a uma dose de 240 mg/dia/paciente; Grupo 2 - pacientes (n = 11) equipados com prótese auditiva (PA) Beltone® individual digital; Grupo 3 - indivíduos (n = 11) que receberam terapia medicamentosa com *Ginkgo biloba*, idêntica ao Grupo 1, e foram equipados com a PA. Após o início do estudo, o tratamento foi feito por 90 dias.

O extrato de folhas equitam® EGb 761 (patenteado/registrado pela Eurofarma Laboratórios S.A.) é uma mistura complexa e bem caracterizada de constituintes biologicamente ativos, obtidos a partir de folhas de *Ginkgo biloba* de acordo com um método padronizado.<sup>16</sup> O EGb 761 contém os compostos ativos: 24% de glicosídeos flavonoides, 6% de trilactonas terpenoides e 5%-10% de ácidos orgânicos.<sup>17-19</sup> Propõe-se que os flavonoides e terpenoides são os compostos ativos biológicos do EGb 761, com atividade farmacológica e diferentes propriedades.<sup>20</sup> A dose de 240 mg de EGb 761, gentilmente fornecida por Momenta, foi administrada diariamente por via oral. A prótese auditiva (PA) Digital Beltone® Hearing Aids era composta por três componentes básicos: um microfone, um amplificador e um alto-falante obtidos em um centro privado de aparelhos auditivos (MT, Brasil). A via de administração do *Ginkgo biloba* deve ser mencionada, juntamente com as doses orais.

### Procedimentos clínicos

Os participantes foram vistos 5 vezes durante 6 meses para este estudo longitudinal. O estudo foi feito em um ambulatório clínico do centro audiológico. Os serviços foram prestados por otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos e pesquisadores envolvidos com o presente estudo. As consultas dos participantes foram divididas nas seguintes etapas:

Consulta 1: Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação prévia com otorrinolaringologistas, que orientaram e deram esclarecimentos sobre a pesquisa em questão. Posteriormente, os otorrinolaringologistas encaminharam esses pacientes para adaptação de prótese auditiva

individual, tratamento com *Ginkgo biloba* ou associação de ambos.

Consulta 2: Durante o ajuste de próteses auditivas, aconselhamento e informações sobre zumbido foram fornecidos por um audiologista e um terapeuta da fala. Informações sobre o tratamento com *Ginkgo biloba* e sobre os questionários foram apresentadas aos indivíduos pelos pesquisadores.

Consultas 3 e 4: Os questionários foram aplicados para coletar a descrição e avaliação do zumbido em pacientes de um centro audiológico privado. Todos os participantes responderam ao questionário *Tinnitus handicap inventory* (THI), adaptado para o português do Brasil por Ferreira et al. (2005),<sup>21</sup> o único instrumento traduzido e adaptado para esse idioma para investigar a gravidade do zumbido, e a escala visual analógica (EVA). Ambos o THI e a EVA foram aplicados no estágio inicial (pré-tratamento, consulta 3) e após 90 dias de tratamento (consulta 4).

Consulta 5: Após o término da pesquisa, todos os participantes foram chamados individualmente para esclarecimento dos resultados obtidos no estudo pelos pesquisadores acompanhados por fonoaudiólogos.

## Medidas de desfecho

Este estudo comparou o efeito do uso da prótese auditiva individual, o uso do extrato de *Ginkgo biloba* e a associação da prótese auditiva com o extrato de *Ginkgo biloba*, por meio da aplicação de dois questionários, o *Tinnitus handicap inventory* (THI) e a escala visual analógica (EVA), buscou uma opção eficaz ao tratamento do zumbido. Como desfecho secundário, também foi analisada a porcentagem média de variação do escore do THI antes e após o tratamento em relação ao tempo de início do zumbido.

## Tinnitus handicap inventory (THI)

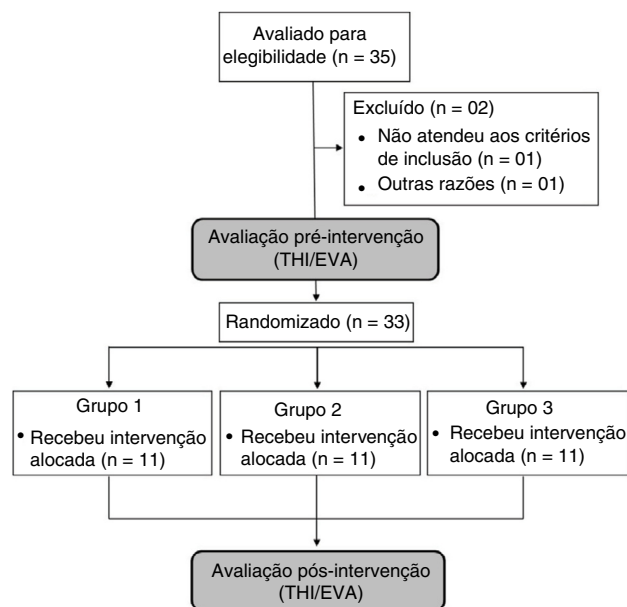
O THI é composto por 25 questões e as respostas possíveis são: Sim, Às vezes ou Não. Os escores dados às respostas são, respectivamente: 4, 2 e 0 pontos. O escore total varia de 0 a 100 e quanto maior a pontuação, maior o efeito do zumbido na qualidade de vida do paciente. Esse questionário foi traduzido e adaptado culturalmente para ser aplicado à população e tem se mostrado um instrumento confiável para avaliar os danos causados pelo zumbido à qualidade de vida das pessoas.<sup>21</sup>

## Escala visual analógica (EVA)

A aplicação da EVA aos pacientes com zumbido consiste em atribuir um escore de 0 a 10 para o desconforto e outro para a intensidade do sintoma, com a ajuda de uma regra apropriada,<sup>22</sup> é a primeira atribuição usada no questionário apresentado ao paciente nesta pesquisa.

## Aprovação ética

Foi emitido parecer favorável do comitê de ética, sob o nº 1.062.277 (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>), de acordo com a Resolução 466/2012, onde todos os indivíduos deste estudo recebem tratamento.



**Figura 1** Diagrama de fluxo mostra o número de participantes designados aleatoriamente para cada grupo.

## Análise estatística

Os dados quantitativos e as diferenças significantes ( $*p < 0,05$ ) foram avaliados através de Anova no período pré e pós-tratamento para comparação entre os grupos (G1, G2 e G3). A relação entre os instrumentos usados (THI e VAS) nos períodos pré e pós-tratamento também foi analisada de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ). Por fim, foi avaliada a relação entre o escore de zumbido medido pelas diferentes escalas e o tempo de zumbido (medido em meses). O tempo médio (59 meses) de zumbido foi calculado entre todos os pacientes incluídos no estudo. O *software* GraphPadPrism® 5 foi usado para as análises bioestatísticas.

## Resultados

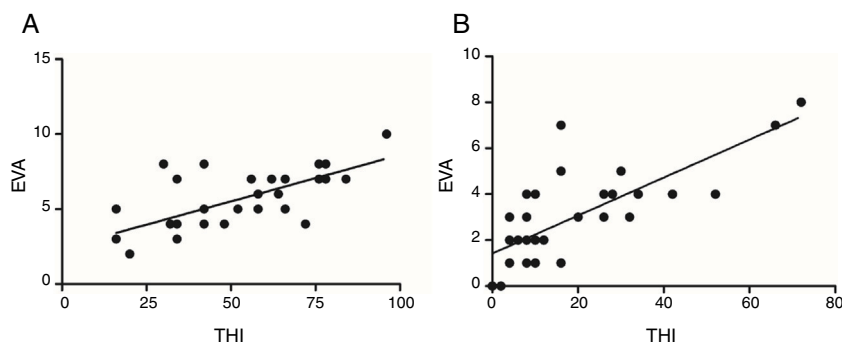
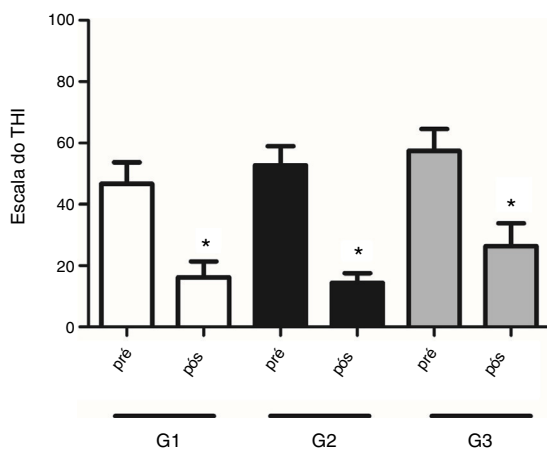
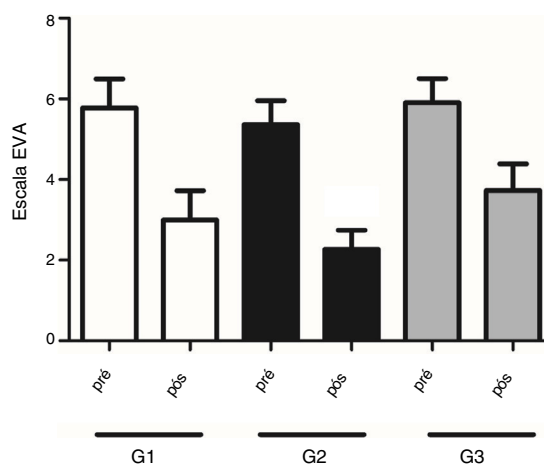
Da amostra populacional de 35 indivíduos recrutados de julho a agosto de 2015, dois foram excluídos e 33 foram alocados em três grupos diferentes, como ilustrado na [figura 1](#). Além disso, um indivíduo com perda auditiva e zumbido com escore nulo na EVA e THI foi excluído do estudo por essa razão. Outro paciente foi excluído porque não apresentava perda auditiva, mas apresentava zumbido grave. As informações demográficas dos participantes do estudo são mostradas na [tabela 1](#).

Este estudo avaliou a correlação entre as escalas THI e EVA nos períodos pré e pós-tratamento ([fig. 2](#)). De acordo com o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ), podemos observar a existência de uma correlação significativa ( $r=0,6785$ ;  $p < 0,0001$ ) antes do tratamento ([fig. 2A](#)). No período pós-tratamento ([fig. 2 B](#)), também foi encontrada uma dependência estatística, com correlação significativa entre os dois instrumentos ( $r=0,7519$ ;  $p < 0,0001$ ). Isso significa que quanto maior o valor da EVA encontrado, maior é o valor esperado do THI (correlação positiva), conforme mostrado na [figura 2](#).

**Tabela 1** Dados de resumo demográfico dos participantes por número de indivíduos, sexo, idade e tempo de zumbido em meses

Variável	Participantes (Dados usáveis)	População total
Número de indivíduos (masculino/feminino)	33 (45,5%/54,5%)	35 (45,7%/54,3%)
Média da idade em anos (DP)	56,3 (16,8)	56,3 (16,8)
Tempo médio de zumbido em meses antes do tratamento (DP)	58,9 (17,7)	55,9 (21,1)

DP, desvio-padrão.

**Figura 2** Correlação de Pearson dos escores obtidos pelos instrumentos metodológicos THI e EVA no pré-tratamento (A) de todos os voluntários da pesquisa ( $r=0,6785$ ;  $p < 0,0001$ ) e no pós-tratamento (B) de todos os voluntários; ( $r=0,7519$ ,  $p < 0,0001$ ).**Figura 3** Análise da melhoria do incômodo do zumbido após as intervenções. Médias dos escores do THI nos grupos G1, G2 e G3 antes e após o tratamento. Significância estatística (Anova de medidas repetidas); \*  $p < 0,05$ .**Figura 4** Análise da melhoria do incômodo do zumbido após as intervenções. Médias dos escores da EVA nos grupos G1, G2 e G3 antes e após o tratamento. Significância estatística (Anova de medidas repetidas); \*  $p < 0,05$ .

Ao comparar os efeitos do extrato de *Ginkgo biloba* EGB 761 e/ou PA no zumbido, os valores foram apresentados como média e desvio-padrão das escalas THI e VAS. Os grupos (G1, G2 e G3) eram homogêneos no período pré-tratamento, quando os escores do THI (pontos) foram comparados dentro dos intervalos de confiança pelo teste Anova com a aplicação do Teste de Comparação de Médias de Tukey ( $p=0,4708$ ) (fig. 3). O teste de comparações múltiplas também constatou que não houve diferença significativa entre os grupos no período pré-tratamento, quando as respostas da EVA em relação à média e ao desvio-padrão foram consideradas ( $p=0,7514$ ) (fig. 4). Assim, os resultados da avaliação

do zumbido não diferiram entre os grupos randomizados no período de pré-tratamento (figs. 3 e 4). Os resultados demonstraram uma melhoria obtida após os tratamentos propostos, levou-se em consideração o THI como instrumento aplicado. Pode-se observar que em todas as situações de tratamento, seja por meio de medicação, através do uso de próteses auditivas ou ambos ao mesmo tempo, houve melhoria significativa após 90 dias de tratamento (fig. 3), o que indica claramente a diminuição do zumbido no THI para os três tipos de tratamento propostos ( $p < 0,0001$ ). Os resultados também mostram que o G2 (pacientes com PA)

também se destacou em relação à melhoria do zumbido, quando as respostas dos pacientes ao questionário THI foram analisadas (fig. 3).

Nos resultados obtidos após a análise da EVA, observou-se que todos os grupos apresentaram diminuição na percepção do zumbido e no escore de desconforto. No entanto, essa diferença foi estatisticamente significativa apenas no Grupo 2 ( $p=0,0002$ ), quando a EVA foi aplicada (fig. 4).

A correlação entre o tempo de início do zumbido e a percepção e o escore de desconforto do zumbido foi avaliada nas diferentes etapas da pesquisa e do tratamento. O escore do zumbido foi obtido do THI e EVA. Em relação à avaliação da correlação entre o tempo de zumbido e o escore de zumbido medido pelo THI nos períodos pré-tratamento ( $r=0,0035$ ;  $p=0,9849$ ) e pós-tratamento ( $r=0,2936$ ;  $p=0,1089$ ), foi verificado que era impossível estabelecer tal correspondência (fig. 5 A e C). No caso da EVA, também nos períodos pré-tratamento ( $r=0,1828$ ;  $p=0,3250$ ) e pós-tratamento ( $r=0,2482$ ;  $p=0,1782$ ), verificou-se que não houve correlação significativa entre o tempo de início do zumbido e os escores de zumbido no THI e na EVA (fig. 5 B e D).

A porcentagem média da variação do escore do THI antes e após o tratamento em relação ao tempo de início do zumbido também foi analisada. Os resultados demonstraram que na avaliação do escore de zumbido, após a divisão dos grupos em subgrupos de acordo com o tempo de zumbido, acima (Ga) e abaixo (Gb) do tempo médio de zumbido de todos os pacientes, discreta correlação foi observada entre o tempo de início do zumbido e percepção do zumbido e escore de desconforto medido antes e após o tratamento (tabela 2). A correlação foi mais bem observada no grupo G2 (pacientes com PA), no qual a variação do escore do THI apresentou melhoria de 34,7% nos pacientes com maior tempo de zumbido (subgrupo G2a), enquanto no subgrupo com menor tempo de zumbido (G2b) a melhoria foi de 71,2%, muito superior ao subgrupo G2a (tabela 2).

Esses resultados mostram que o uso da prótese auditiva foi mais efetivo quanto menor foi o tempo desde o início do zumbido dos pacientes. Por outro lado, nos grupos tratados com extrato de *Ginkgo biloba*, G1 e G3, o tempo do início do zumbido não parece afetar o efeito do tratamento. A variação do escore do THI nos subgrupos G1a e G1b foi de 54,3% e 74,5%, respectivamente, enquanto nos subgrupos G3a e G3b a variação do escore do THI foi de 53,0% e 68,1%, respectivamente (tabela 2).

Assim, de acordo com esses dados, pode ser demonstrado que o tratamento com extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 foi eficaz independentemente da duração do zumbido dos pacientes. Na escala EVA, a diferença entre o percentual de variação do escore de pontuação antes e depois do tratamento em relação ao tempo de zumbido dos pacientes não foi tão evidente.

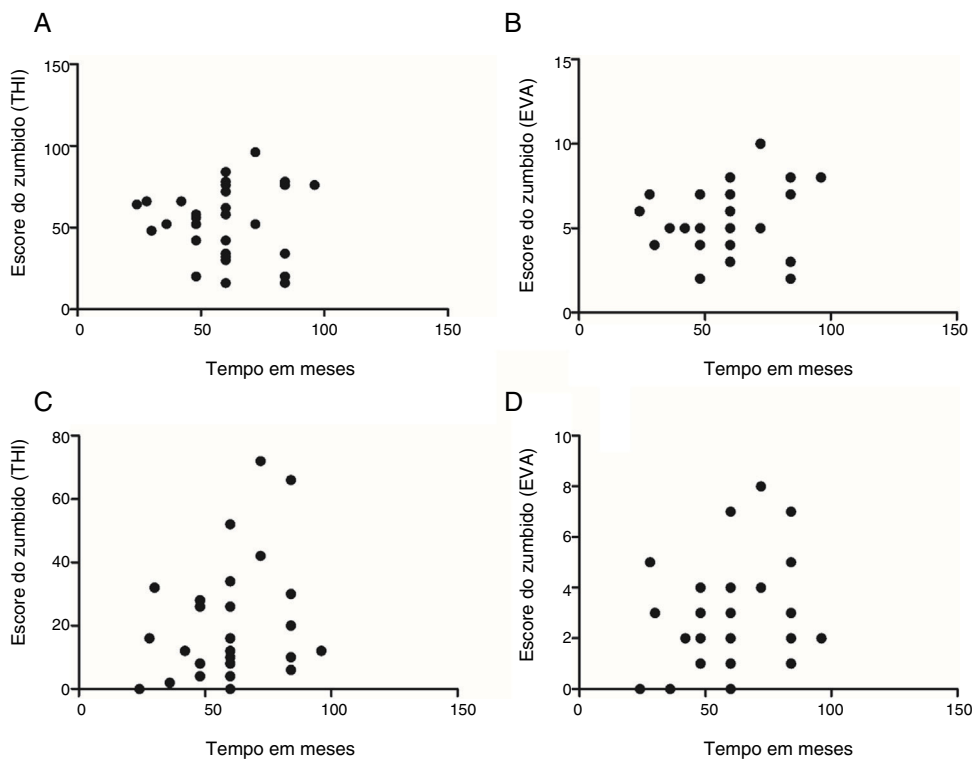
## Discussão

A heterogeneidade do zumbido é um desafio na pesquisa do zumbido clínico, pois pode diferir em muitos aspectos, como localização, características sonoras, causa subjacente e outros. Como existem diferentes formas de zumbido,

pode-se presumir que elas diferem na fisiopatologia e, portanto, na resposta a tratamentos específicos. Isso pode justificar a grande variabilidade dos resultados dos estudos clínicos. Assim, uma descrição precisa dos pacientes analisados em um estudo específico é obrigatória.<sup>23</sup> Devido à dificuldade de mensuração e tratamento do sintoma de zumbido, algumas avaliações exigiram a definição de parâmetros, como o uso da EVA e de questionários sobre o impacto na qualidade de vida dos pacientes e o THI.<sup>24</sup> O presente estudo usou o THI, que atualmente é o único instrumento traduzido e adaptado culturalmente para o português do Brasil. Embora o *Tinnitus functional index* tenha sido desenvolvido com o objetivo de detectar alterações induzidas pelo tratamento e tenha sido recomendado como o instrumento ideal para medidas de desfecho, ele não estava disponível em português no momento da coleta de dados.<sup>25</sup> São encontradas discrepâncias na literatura quanto à existência de uma correlação entre a avaliação psicoacústica do zumbido e os questionários subjetivos (como o THI). Esses questionários avaliam vários aspectos relacionados ao zumbido (emocional, funcional e catastrófico). Quanto à EVA, essa avalia a percepção e o desconforto do zumbido, o que gera um escore sem especificar qual aspecto causa maior desconforto.<sup>26</sup> Em relação à sua simplicidade, os métodos de avaliação da percepção, desconforto e gravidade do zumbido mais usados na literatura publicada são o questionário THI e a escala EVA.<sup>21,22</sup>

Este estudo demonstrou a existência de uma correlação significativa entre as escalas THI e EVA (fig. 2). A correlação substancial encontrada neste estudo entre os instrumentos THI e EVA aplicados antes e após o tratamento corrobora os dados obtidos por outros autores,<sup>27</sup> o que demonstra que o uso desses dois métodos aumentaria a credibilidade das pesquisas.

O *Ginkgo biloba* é descrito como um fitoterápico cujos grupos farmacológicos ativos são flavonoides com ação antioxidante e vasodilatadora e lactonas terpênicas, que atuam como agentes antiplaquetários.<sup>28</sup> O extrato padronizado das folhas de *Ginkgo biloba* EGb 761 apresenta entre as principais atividades farmacológicas um aumento na cognição, melhoria no metabolismo e no fluxo sanguíneo.<sup>29</sup> No presente estudo, o tratamento com *Ginkgo biloba* (equitam®/EGb 761) mostrou-se eficaz na redução e melhoria do handicap do zumbido. O resultado positivo está de acordo com o efeito benéfico encontrado em outros estudos clínicos<sup>13,30</sup> e em outras doenças, como na demência.<sup>31</sup> As aplicações clínicas mais importantes do extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 constituem o tratamento do zumbido, surdez coclear aguda, vertigem e distúrbios no equilíbrio.<sup>13,14</sup> Estudos com modelos animais mostraram que o tratamento com EGb 761 resultou em uma diminuição do zumbido quando as manifestações comportamentais foram avaliadas em camundongos.<sup>32</sup> Krauss et al.<sup>33</sup> demonstraram que a aplicação profilática do extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 significativamente reduz a perda auditiva induzida pelo ruído e o desenvolvimento do zumbido no esquilo-da-Mongólia (*Meriones unguiculatus*). O extrato de *Ginkgo biloba* também minimiza significativamente o dano coclear contra otite média induzida por lipopolissacarídeos (LPS) com labirintite em um modelo de cobaia<sup>34</sup> e exerce um efeito antineuroinflamatório em células microgliais primárias ativadas por LPS, sugere um papel nas condições



**Figura 5** Análise da correlação entre tempo e escore de zumbido. Representação dos escores do THI versus tempo de zumbido em meses, pré-tratamento (A) e pós-tratamento (C). Representação dos escores da EVA versus tempo de zumbido em meses, pré-tratamento (B) e pós-tratamento (D).

**Tabela 2** Variação percentual média do escore do THI antes e após o tratamento em relação ao tempo de zumbido em meses. Os grupos foram subdivididos em dois grupos: acima (Ga) e abaixo (Gb) a média do tempo de zumbido dos pacientes em cada grupo

	Ga	Gb
G1	54,3%	74,5%
G2	34,7%	71,2%
G3	53,0%	68,1%

neurodegenerativas.<sup>35</sup> O EGb 761 é um extrato padronizado de uma mistura complexa bem definida de compostos ativos de composição química heterogênea que conferem a esse fitomedicamento a vantagem de modular vários fatores com mecanismo de ação, tais como efeito antioxidante, modulação da neurotransmissão, regulação neuroendócrina e suprarregulação de fatores neurotróficos.<sup>29,31</sup> Esses são possíveis mecanismos de ação que esboçam o potencial efeito terapêutico do EGb 761 no zumbido, provavelmente regulam a neuromodulação na via auditiva central.<sup>36</sup>

Por outro lado, a literatura também registra estudos inconclusivos sobre a associação entre *Ginkgo biloba* e zumbido<sup>30</sup> e outros estudos não encontraram diferenças após o tratamento com *Ginkgo biloba* em comparação com placebo.<sup>37-39</sup> Os resultados terapêuticos discordantes do *Ginkgo biloba* como tratamento para o zumbido podem ser atribuídos à falta de padronização dos extratos usados, falta de metodologias rigorosas padronizadas quanto à avaliação

da eficácia terapêutica, falta de dosagem ideal e formas farmacêuticas.<sup>15</sup>

No presente estudo, houve melhoria significativa na autopercepção de *intensidade* e da gravidade do zumbido aos 90 dias após o ajuste da PA. Diversas formas de intervenção são usadas para minimizar a gravidade do zumbido, a PA é mencionada como sugestão terapêutica.<sup>7</sup> Em pacientes com zumbido, a terapia sonora feita com o uso de PA visa à estimulação auditiva através do enriquecimento sonoro.<sup>4</sup> Outros estudos também demonstraram a eficiência do uso da PA na redução ou eliminação do zumbido em pacientes com perda auditiva associada ao mesmo, afirmaram que é possível diminuir a percepção e a gravidade do zumbido pelo enriquecimento do som ambiente (por exemplo, com a PA).<sup>40,41</sup> Esse fato pode ser parcialmente explicado pelo mascaramento auditivo periférico causado pela amplificação dos sons do ambiente, mas para muitos pacientes esse efeito não é instantâneo e pode levar tempo, o que demonstra a necessidade de levar em conta as alterações plásticas no sistema nervoso central. Dados da literatura existente sobre o período de adaptação necessário para perceber a melhoria do zumbido demonstraram que o tempo de uso da PA necessário para essa melhoria varia de três a oito meses para a maioria dos indivíduos estudados.

Foi possível observar que as associações do extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 com a PA apresentaram melhoria significativa na comparação pré e pós-tratamento, mas não foram excepcionais em relação à melhoria do zumbido em comparação ao grupo que usou extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 ou PA isoladamente. Quanto aos benefícios que a

medicação citada oferece na prática clínica, bem como de acordo com alguns dos estudos publicados sobre o uso de prótese auditiva, inicialmente se pensou que essa associação apresentasse maior efetividade do que os tratamentos isolados, mas, surpreendentemente, foi observado o mesmo efeito de todos os tratamentos. Esses resultados demonstraram que não foi possível determinar um sinergismo entre os tratamentos.

Nenhuma correlação foi encontrada entre o tempo de início do zumbido e os escores de zumbido no THI e na EVA. Entretanto, na comparação dos subgrupos de pacientes classificados em relação ao tempo de início do zumbido, observou-se que o uso do dispositivo foi mais eficaz em pacientes com menor tempo de zumbido. Isso pode estar associado ao fato de que o paciente com menor tempo de zumbido pode não ter sofrido alterações plásticas no sistema nervoso central, por isso é mais fácil obter uma melhor resposta clínica. Com o passar do tempo, ocorre a perda do mecanismo de compensação e, conseqüentemente, o tratamento se torna complexo, devido a essas alterações do sistema nervoso central.<sup>42,43</sup> Além disso, há melhoria no desempenho auditivo e, conseqüentemente, melhoria do zumbido, bem como a melhoria na comunicação, o que pode reduzir os sintomas frequentemente associados ao zumbido, como estresse ou ansiedade.<sup>7</sup> Por outro lado, os resultados demonstraram que o uso do extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761, isoladamente ou em combinação com PA, foi efetivo independentemente do tempo de zumbido do paciente. Esse resultado sugere que a melhoria dos sintomas, independentemente do tempo de início do zumbido, pode estar associada à atividade de captura de radicais livres, atividade anti-inflamatória do *Ginkgo biloba* e maior plasticidade neuronal, que pode reduzir o dano tecidual e neurológico.<sup>29</sup>

É importante considerar as dificuldades para o tratamento do zumbido e a falta de opções de tratamento com eficácia comprovada. No entanto, a eficácia da terapia cognitivo-comportamental está bem estabelecida e estudos mostraram um efeito benéfico sobre o desconforto do zumbido. Outros métodos incluem tratamentos médicos e abordagens psicológicas em combinação com o som terapêutico, como a terapia de reconversão do zumbido.<sup>3,44,45</sup> Em conjunto, os resultados indicam que as opções de tratamento, como as usadas neste estudo, podem alcançar resultados satisfatórios e possivelmente ter conseqüências significativas para o cuidado e a qualidade de vida em pacientes com zumbido. No entanto, há necessidade de estudos feitos com maior número de pacientes e maior tempo de avaliação clínica.

A ausência de seguimento pode ser uma limitação deste estudo. Portanto, não foi possível avaliar se o tratamento com prótese auditiva e/ou extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 teve um efeito em longo prazo sobre a percepção, intensidade e qualidade de vida em indivíduos com zumbido. Outra limitação foi a possibilidade do efeito placebo na intervenção do zumbido, uma vez que o grupo controle não foi submetido à intervenção para descartar essa possibilidade e, portanto, não é possível saber se o efeito do tratamento placebo estaria relacionado à melhoria do zumbido. Tanto o número de participantes por tratamento quanto o tamanho da amostra de pacientes com zumbido podem ser vistos como uma limitação da pesquisa, devido

à heterogeneidade dos mecanismos desencadeadores e do zumbido. Assim, um número maior de pacientes e um tamanho de amostra maior são recomendados.

## Conclusão

Nosso estudo demonstrou a eficácia do tratamento com a prótese auditiva individual e/ou o extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 associado, através da melhoria significativa na autopercepção de *loudness* e da gravidade do zumbido, pela análise do escore do THI. Além disso, as próteses auditivas foram mais eficazes em pacientes com menor tempo desde o início do zumbido. O extrato de *Ginkgo biloba* sozinho ou em combinação com as próteses auditivas foi eficaz independentemente da duração do zumbido. Novos estudos com alta qualidade metodológica e baixo risco de viés são necessários para avaliar o efeito de próteses auditivas e/ou extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 no tratamento do zumbido. As regras do Consort (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) devem ser seguidas e descritas em detalhes, bem como a variabilidade do zumbido dos participantes.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

SND gostaria de agradecer à Universidade Anhanguera de São Paulo (Unian) por fornecer apoio financeiro e à Momenta Farmacêutica Ltda. por fornecer o extrato de *Ginkgo biloba* EGb 761 Equitam®.

## Referências

1. Jastreboff PJ, Sasaki CT. An animal model of tinnitus: a decade of development. *Am J Otol.* 1994;15:19–26.
2. Levine RA, Oron Y. Tinnitus. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:409–31.
3. Langguth B. Treatment of tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;23:361–8.
4. Araújo TM, Iório MCM. Effects of sound amplification in self-perception of tinnitus and hearing loss in the elderly. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:289–96.
5. Méric C, Gartner M, Collet L, Chery-Croze S. Psychopathological profile of tinnitus sufferers: evidence concerning the relationship between tinnitus features and impact on life. *Audiol Neurootol.* 1998;3:240–52.
6. Brodie A, Smith B, Ray J. The impact of rehabilitation on quality of life after hearing loss: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:2435–40.
7. 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.
8. Han SS, Nam EC, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, et al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomized crossover study with *Ginkgo biloba*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:821–7.
9. Procházková K, Sejna I, Skutil J, Hahn A. *Ginkgo biloba* extract EGb 761® versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1335–41.



10. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:58–14.
11. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of Ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:652–6.
12. Yang Y, Li Y, Wang J, Sun K, Tao W, Wang Z, et al. Systematic investigation of Ginkgo biloba leaves for treating cardio-cerebrovascular diseases in an animal model. *ACS Chem Biol*. 2017;12:1363–72.
13. Meyer B. Multi center randomized double-blind drug vs placebo study of the treatment of tinnitus with Ginkgo biloba extract. *Presse Med*. 1986;1562–4.
14. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000;1:25–58.
15. Mahmoudian-Sani MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, Yang Q. Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review. *Int Tinnitus J*. 2017;21:58–62.
16. Drieu K. Preparation and definition of Ginkgo biloba extract. *Presse Med*. 1986;15:1455–7.
17. Drieu K. Preparation and definition of Ginkgo biloba extract. In: Fünfgeld EW, editor. *Recent results of pharmacology clinical*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 32–6.
18. Foster S. *Tyler's honest herbal: a sensible guide to the use of herbs and related remedies*. New York, USA: Pharmaceutical Products Press; 1992.
19. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*. 1992;340:1136–9.
20. DeFeudis FV. *Ginkgo biloba extract (EGb761): from chemistry to the clinic*. Wiesbaden: Ullstein Medical; 1998.
21. Ferreira PEA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FC, Ganança FF. Tinnitus handicap inventory: cultural adaptation to Brazilian Portuguese. *Pro Fono*. 2005;17:303–10.
22. Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:241–4.
23. Landgrebe M, Azevedo A, Baguley D, Bauer C, Cacace A, Coelho C, et al. Methodological aspects of clinical trials in tinnitus: a proposal for an international standard. *J Psychosom Res*. 2012;73:112–21.
24. Barros Susuki FA, Susuki FA, Yonamine FK, Onish ET, Penido NO. Effectiveness of sound therapy in patients with tinnitus resistant to previous treatments: importance of adjustments. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82:297–303.
25. Chandra N, Chang K, Lee A, Shekhawat GS, Searchfield GD. Psychometric validity, reliability, and responsiveness of the Tinnitus Functional Index. *J Am Acad Audiol*. 2018;29:609–25.
26. Rabau S, Cox T, Punte AK, Waelkens B, Gilles A, Wouters K, et al. Changes over time of psychoacoustic outcome measurements are not a substitute for subjective outcome measurements in acute tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:573–81.
27. Figueiredo RR, Azevedo AA, Oliveira PM. Analysis of the correlation between the visual-analog scale and the Tinnitus Handicap Inventory in the evaluation of patients with tinnitus. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2009;75:76–9.
28. Ude C, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:727–49.
29. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;64:465–72.
30. Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24:164–7.
31. Montes P, Ruiz-Sánchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba Extract 761: a review of basic studies and potential clinical use in psychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14:132–49.
32. Jastreboff PJ, Zhou S, Jastreboff MM, Kwapisz U, Gryczynska U. Attenuation of salicylate-induced tinnitus by Ginkgo biloba extract in rats. *Audiol Neurootol*. 1997;4:197–212.
33. Krauss P, Tziridis K, Buerbank S, Schilling A, Schulte H. Therapeutic value of Ginkgo biloba extract EGb 7611 in an animal model (*Meriones unguiculatus*) for noise trauma induced hearing loss and tinnitus. *PLoS One*. 2016;11:e0157574.
34. Jang CH, Cho YB, Kim JS, Cho SW, Yang HC, Jung KH, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on endotoxin-induced labyrinthitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:905–9.
35. Gargouri B, Carstensen J, Bhatia HS, Huell M, Dietz GPH, Fiebich BL. Anti-neuroinflammatory effects of Ginkgo biloba extract EGb761 in LPSactivated primary microglial cells. *Phytomedicine*. 2018;44:45–55.
36. Wang H, Brozoski TJ, Caspary DM. Inhibitory neurotransmission in animal models of tinnitus: maladaptive plasticity. *Hear Res*. 2011;279:111–7.
37. Morgenstern C, Biermann E. Ginkgo-Special extrakt EGb 761 in der Behandlung des tinnitus aurium. *Fortschr Med*. 1997;115:7–11.
38. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double-blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2001;322:73.
39. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;226–31.
40. Hazell JW, Wood SM, Cooper HR, Stephens SD, Corcoran AL, Coles RR, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiol*. 1985;19:65–146.
41. Moura LOS, Iorio MCM, Azevedo MF. The effectiveness of hearing aid adaptation in reducing or eliminating tinnitus. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70:624–31.
42. Rauschecker JP. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci*. 1999;22:74–80.
43. Simpson JJ, Davies WE. A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. *Hear Res*. 2000;145:1–7.
44. Sweetow RW, Sabes JH. Effects of acoustical stimuli delivered through hearing aids on tinnitus. *J Am Acad Audiol*. 2010;21:461–73.
45. Wegger M, Ovesen T, Larsen DG. Acoustic coordinated reset neuromodulation: a systematic review of a novel therapy for tinnitus. *Front Neurol*. 2017;8:36.