



ARTIGO ORIGINAL

The efficacy and safety of multiple sessions of multisite transcranial random noise stimulation in treating chronic tinnitus[☆]



Samer Mohsen^{a,b}, Akram Pourbakht^c, Mohammad Farhadi^d e Saeid Mahmoudian^{id,*,*}

^a International Campus of Iran University of Medical Sciences, School of Rehabilitation Sciences, Department of Audiology, Teeran, Irã

^b Damascus University, School of Medicine, Department of Otolaryngology, Damascus, Síria

^c Iran University of Medical Sciences (IUMS), School of Rehabilitation Sciences, Department of Audiology, Teeran, Irã

^d Iran University of Medical Sciences (IUMS), ENT and Head & Neck Research Center, Teeran, Irã

Recebido em 26 de março de 2018; aceito em 21 de maio de 2018

Disponível na Internet em 13 de agosto de 2019

KEYWORDS

Tinnitus;
Electrical
stimulation;
Transcranial random
noise stimulation;
Multiple-sessions;
Safety

Abstract

Introduction: Random noise stimulation was reported as the more effective and safer type of electrical stimulation techniques in relieving tinnitus symptoms. The multisite protocol of transcranial random noise stimulation has shown additional favorable effects.

Objective: Here we will discuss the role of applying eight sessions of multisite transcranial random noise stimulation in decreasing tinnitus loudness and annoyance without exerting additional adverse effects.

Methods: Twenty-nine subjects (8 female), the mean age of (45.34 ± 9.57) with chronic tinnitus received transcranial random noise stimulation in the multisite protocol, 10 min of auditory-transcranial random noise stimulation applied over the T3, T4 preceded by 10 min of prefrontal-transcranial random noise stimulation applied over F4, FP1. In the first group, only one session was applied and the multiple-sessions group contained eight repeated sessions. Visual analog scale scores for loudness and distress were recorded before and immediately after the treatment. Multivariate repeated measure ANOVA test was used and minimal detectable change calculated.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.010>

[☆] Como citar este artigo: Mohsen S, Pourbakht A, Farhadi M, Mahmoudian S. The efficacy and safety of multiple sessions of multisite transcranial random noise stimulation in treating chronic tinnitus. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:628–35.

* Autor para correspondência.

E-mail: mahmoudian.s@iums.ac.ir (S. Mahmoudian).

Results: There was a statistically and clinically significant reduction in tinnitus loudness and annoyance in both groups ($p < 0.05$, effect size (η^2) > 0.8), while the amount of annoyance suppression in the multiple-sessions group was significantly greater than the single-session group. The patients of the multiple-sessions transcranial random noise stimulation group reported an improvement in their sleep and lower tinnitus handicap inventory scores without experiencing any additional adverse effects of the intervention.

Conclusions: The results of this study showed a substantial improvement in tinnitus symptoms by using the multiple sessions of transcranial random noise stimulation in the multisite protocol without producing any additional side effects. We suggest further clinical trials with long-term follow-up be investigated.

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

PALAVRAS-CHAVE

Zumbido;
Estimulação elétrica;
Estimulação
transcraniana por
ruído aleatório;
Múltiplas sessões;
Segurança

Eficácia e segurança de múltiplas sessões de estimulação transcraniana por ruído aleatório multissítio no tratamento do zumbido crônico

Resumo

Introdução: Tem sido relatado que a estimulação transcraniana por ruído aleatório é um tipo mais eficaz e seguro de técnica de estimulação elétrica no alívio dos sintomas do zumbido. O protocolo multissítio da estimulação transcraniana por ruído aleatório mostrou efeitos favoráveis adicionais.

Objetivo: Discutir o papel da aplicação de oito sessões de estimulação transcraniana por ruído aleatório multissítio na diminuição da intensidade (*loudness*) do som e incômodo (*annoyance*) do zumbido sem causar efeitos adversos adicionais.

Método: Vinte e nove indivíduos com zumbido crônico (oito do sexo feminino), com média de $45,34 \pm 9,57$ anos, receberam estimulação transcraniana por ruído aleatório no protocolo multissítio, 10 minutos de estimulação transcraniana por ruído aleatório-auditivo aplicado no T3, T4 precedido por 10 min de estimulação transcraniana por ruído aleatório pré-frontal aplicado sobre F4, FP1. No primeiro grupo, apenas uma sessão foi aplicada e o grupo de múltiplas sessões recebeu oito sessões. Os escores da escala visual analógica para a intensidade do som (*loudness*) e incômodo (*annoyance*) do zumbido foram registrados antes e imediatamente após o tratamento. O teste Anova multivariada para medidas repetidas foi utilizado e a mudança mínima detectável foi calculada.

Resultados: Houve uma redução estatisticamente e clinicamente significativa na intensidade e incômodo do zumbido em ambos os grupos ($p < 0,05$; tamanho do efeito (η^2) $> 0,8$), embora o nível de supressão do incômodo no grupo de sessões múltiplas tenha sido significativamente maior do que no grupo de sessão única. Os pacientes do grupo estimulação transcraniana por ruído aleatório com múltiplas sessões relataram uma melhoria no sono e menores escores no *tinnitus handicap inventory*, sem experimentar quaisquer efeitos adversos adicionais da intervenção.

Conclusão: Os resultados deste estudo mostraram uma melhora substancial nos sintomas do zumbido utilizando múltiplas sessões de estimulação transcraniana por ruído aleatório no protocolo multissítio sem produzir quaisquer efeitos colaterais adicionais. Sugerimos que novos ensaios clínicos com seguimento de longo prazo sejam realizados.

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

Introdução

Milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de zumbido. Elas têm a percepção auditiva do som fantasma nas orelhas ou na cabeça.¹ Seis a 25% desses indivíduos apresentam sintomas debilitantes² e procuram ajuda médica para resolver problemas em suas atividades diárias, sono, concentração e funções emocionais.³ Exceto por algumas condições

agudas reversíveis, o zumbido continua a ser uma das situações mais desafiadoras nas clínicas de otologia. Várias abordagens terapêuticas foram introduzidas para o tratamento do zumbido. Entre essas técnicas, incluem-se a estimulação elétrica transcraniana (tES, do inglês *Transcranial Electric Stimulation*) que tem sido frequentemente usada em pesquisas sobre zumbido na forma de corrente contínua (CC)⁴ e mais recentemente na forma de

estimulação transcraniana por ruído aleatório (tRNS, do inglês *transcranial Random Noise Stimulation*), que se tornou mais popular recentemente devido a sua superioridade em aliviar os sintomas do zumbido com menos efeitos colaterais do que outros modelos de tES.^{5,6} Essa técnica foi introduzida por Terney et al. em 2008, como um novo modelo do tES. Para mais detalhes sobre o paradigma da tRNS incluímos a referência ao artigo deles.⁷

O zumbido é definido como um distúrbio auditivo;¹ no entanto, em casos crônicos, o envolvimento do sistema nervoso central é inevitável.^{8,9} Isso inclui o córtex auditivo como o sistema principal, em conjunto com os sistemas que envolvem a atenção,^{10,11} a memória¹²⁻¹⁴ e o sistema límbico.^{15,16} As áreas cerebrais que envolvem esses sistemas compartilham algumas características mal adaptativas que foram recentemente reconhecidas através de técnicas de neuroimagem ou análise de conectividade funcional, o que levou ao conceito de conexões do zumbido.^{17,18} Além disso, quanto mais longo o período de existência do zumbido, mais complicado pode ser o cenário dessas conexões anormais.^{19,20} Tal modelo pode interpretar a ampla gama de sintomas emocionais, funcionais e catastróficos relatados pelos pacientes e também dar uma nova visão para a abordagem de tratamento, como a neuromodulação. A tRNS pode modular a atividade cortical pela introdução de correntes elétricas de baixa intensidade no córtex.²¹ Existem dados encorajadores sobre os efeitos do tRNS sobre os sintomas do zumbido,^{5,20} transtornos de ansiedade e depressão.²² As áreas-alvo foram o córtex pré-frontal e o auditivo e, recentemente, os dois, em protocolos multissítio.²³ Foi relatado que a tRNS pré-frontal pode modular a atividade das conexões da angústia, composta pelo córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior, a amígdala e o para-hipocampo (comunicação pessoal). Assim, considerando a cronicidade do zumbido e a plasticidade ruim, podemos supor que múltiplas sessões de neuromodulação são necessárias para produzir uma melhoria clínica efetiva. Embora os resultados das sessões individuais tenham sido razoavelmente bons, não foram suficientes para aliviar o sofrimento dos pacientes.

Técnicas de neuromodulação podem melhorar os sintomas do zumbido e diminuir sua intensidade e incômodo; no entanto, não há evidências de que possam curar o zumbido. Na medicina, quando uma abordagem terapêutica é usada para o tratamento de um distúrbio ou para atenuar seus sintomas, ela precisa ter bom custo-benefício e segurança para ser aprovada para uso clínico. Há dados consistentes sobre a relação custo-efetividade e a segurança da tRNS.^{24,25} No entanto, ao introduzir o protocolo multissítio para zumbido, objetivamos, neste estudo, investigar se as múltiplas sessões do protocolo podem produzir os efeitos desejáveis sem causar quaisquer outros efeitos adversos.

Método

Participantes

Participaram deste estudo 29 indivíduos (oito do sexo feminino), com média de $45,34 \pm 9,57$, apresentavam zumbido não pulsátil (duração > 6 meses). Os participantes não receberam tratamento para o zumbido ou qualquer intervenção

terapêutica cerebral ou nas orelhas (acústico, elétrico etc.) durante os três meses anteriores ao início do experimento. Participantes com distúrbios neurológicos, como traumatismo craniano, tumores cerebrais, bem como aqueles que recebiam medicamentos para transtornos mentais ou psicológicos, foram excluídos. Quaisquer outras condições que pudessem interferir com o uso da tRNS, como epilepsia, comorbidade grave e uso de marca-passo ou desfibrilador ou gravidez, foram excluídas. Todos os participantes preencheram os itens da versão Persiana do *Tinnitus Handicap Inventory* (THI-P),²⁶ que contém 25 itens com três escolhas forçadas (Sim, Não e Algumas vezes) e escores de 0-100.²⁷ Escores entre 38 e 76, que se referem ao zumbido moderado a grave, foram aceitos como condição para o recrutamento. A fim de obter um grupo mais homogêneo, todos os pacientes receberam a versão Persiana validada da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*)²⁸ e aqueles com escore igual ou inferior a 21 (menor do que 11 para as subescalas de depressão e ansiedade, o que indica ausência de depressão ou transtornos de ansiedade) foram incluídos.²⁹ Os participantes foram encaminhados à nossa clínica de otorrinolaringologia para fazer um exame completo para exclusão de todos os casos tratáveis de zumbido.

Avaliações psicoacústicas do zumbido

Inicialmente, os limiares de tons puros foram medidos em todos os participantes e, em seguida, avaliações psicoacústicas, inclusive os testes *Pitch Matching of Tinnitus* (PMT) e *Loudness Matching of Tinnitus* (LMT), foram feitas em uma câmara à prova de som. Os testes de *pitch* e *loudness matching* foram feitos contralateralmente à orelha com zumbido para casos de zumbido unilateral, ou contralateralmente à orelha com zumbido de maior incômodo nos casos de zumbido bilateral. Os participantes foram convidados a identificar qual *pitch* melhor correspondia ao *pitch* de seu zumbido (PMT) e identificar o nível do som externo equivalente à intensidade (*loudness*) de seu zumbido (LMT).

Estimulação transcraniana por ruído aleatório (tRNS)

A tRNS foi administrada com um dispositivo estimulador portátil de corrente contínua acionado por bateria. A intensidade das correntes foi ajustada em 2 mA sem corte (*cutoff*) da CC. Foram usadas duas faixas de frequências, a tRNS de baixa frequência (lf-tRNS: 0,1-100 Hz) para a estimulação do córtex auditivo e tRNS de alta frequência (hf-tRNS: 100-640 Hz) para a estimulação pré-frontal. A corrente foi transmitida com dois eletrodos de superfície revestidos com um par de esponjas embebidas em soro fisiológico com 35 cm² de área. O tempo total da sessão de tratamento foi fixado em 20 minutos. Cada participante recebeu 10 minutos de DLPFC-tRNS seguidos de 10 minutos de AC-tRNS. A corrente alternada foi aumentada de modo escalonado para atingir a intensidade desejada com um tempo de subida e descida de 30 segundos.

Tabela 1 Características do zumbido para os dois grupos separadamente e para toda a amostra

	Sessão única tRNS	Sessões múltiplas tRNS	p-valores
Sexo (M/F)	12/5	9/3	0,56
Idade (média)	48,42 ± 9,56	43,18 ± 9,26	0,15
Duração do zumbido (meses)	48,53 ± 47,04	66,13 ± 52,68	0,22
Tipo (TP/RBE)	12/5	10/2	0,28
Lateralidade (uni/bi)	10/7	8/4	0,31
PMT (média)	5,65 ± 1,27	5,17 ± 1,03	0,29
LMT (média)	6,71 ± 3,25	5,92 ± 2,31	0,45
THI (média)	52,53 ± 13,45	52,83 ± 13,33	0,92
HADS depressão (média)	7,05 ± 2,01	6,5 ± 1,16	0,39
HADS ansiedade (média)	6,49 ± 2,32	6,58 ± 1,37	0,63

Bi, bilateral; F, feminino; M, masculino; RBE, ruído de banda estreita; P, tom puro; uni, unilateral.

Desenho do estudo

Neste ensaio clínico, os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos, o de estimulação de sessão única (17 participantes) e o de sessões múltiplas (12 participantes). Os dois grupos foram pareados por idade, sexo, duração do zumbido e tipo, escores do THI e HADS (tabela 1). As sessões múltiplas ocorreram duas vezes por semana, total de oito sessões feitas durante quatro semanas. A avaliação subjetiva foi feita antes e imediatamente após o tratamento. Este estudo foi parte de um ensaio clínico randomizado registrado e todos os procedimentos estavam de acordo com o Comitê de Ética da Iran University of Medical Sciences (1395.9321667001, 22/4/2017) e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos similares. Depois de receber todas as informações sobre a metodologia de pesquisa, os pacientes deram o consentimento por escrito. Antes, todos os pacientes elegíveis foram convidados a participar voluntariamente de nossa pesquisa. Depois de concluir sua participação, os pacientes que declararam a necessidade de obter mais ajuda foram encaminhados à clínica de zumbido para se beneficiar do programa de tratamento disponível em nosso centro.

Avaliação

A escala visual analógica (EVA) foi usada para avaliar a intensidade (*loudness*) (EVA-L) e o incômodo (*annoyance*) (EVA-A) do zumbido. Cada participante foi solicitado a atribuir um grau de 0 a 10, dependia da intensidade do problema. Por exemplo, na pergunta do examinador “Quão alto é o seu zumbido?”, a resposta do paciente variava de 0 a 10; 0 = sem zumbido e 10 = alto a ponto de ser intolerável e “Quão incômodo é o seu zumbido?”, 0 = Sem incômodo e 10 = extremamente incômodo. Para o grupo de múltiplas sessões, o escore do THI também foi medido após o término do tratamento.

Em relação aos efeitos colaterais, usamos um formulário do tipo questionário para identificar a presença e a gravidade de quaisquer efeitos colaterais, tais como dor de cabeça, fadiga, formigamento, prurido, ardor ou sensação de dor, nervosismo e dificuldade de concentração ou

qualquer outra sensação desagradável, como sonolência ou náusea.³⁰ O participante teve de responder a essas questões após cada sessão de tRNS; portanto, para o grupo de sessões múltiplas, consideramos os efeitos colaterais para todas as sessões. A presença dos efeitos colaterais foi codificada em um sistema binário (não = 0, sim = 1) e a gravidade foi avaliada através de uma escala numérica analógica (ENA) de 1 a 5 (1 muito leve e 5 extremamente intensa).³⁰

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o pacote de *software* SPSS versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados ($p > 0,05$), os quais demonstraram ter uma distribuição normal. A significância estatística foi testada com os modelos lineares globais na caixa de ferramentas do *software* SPSS para medidas repetidas e a comparação pareada para encontrar as diferenças pelo teste de Bonferroni. Além disso, um teste *t* independente foi feito para comparar a quantidade de supressão (a diferença de escore entre pré e pós-estimulação) entre a sessão única e as múltiplas sessões de tRNS para a intensidade e incômodo do zumbido. Além disso, um teste *t* dependente foi usado para comparar as diferenças de escores do THI antes e após a estimulação no grupo de múltiplas sessões. Além da significância estatística, a significância clínica foi investigada através da mudança mínima detectável (MMD%). A MMD, com 95% de confiança, foi calculada a partir do erro-padrão de medida (EPM) para indicar uma mudança real para pacientes individuais.^{31,32}

A análise estatística da presença e gravidade dos efeitos colaterais entre os dois grupos foi feita com o teste de Mann-Whitney.

Resultados

Medidas de desfecho da tRNS

Foi feita uma análise de variância (Anova) com medidas repetidas para o escore da escala visual analógica (EVA-L) como uma variável intrassujeitos com dois níveis (antes e

Tabela 2 Diferenças médias da escala analógica visual e dos escores THI antes e depois do tRNS

	Nome do Fator	Antes do tratamento M ± SD	Após o tratamento M ± SD	DM%	MMD%
Sessão única de tRNS	EVA-A	7,32±0,3	5,94±0,27	19,09	11,72
	EVA-I	7,12±0,45	5,12±0,37	26,93	16,52
Sessões múltiplas de tRNS	EVA-A	7,13±0,36	5,12±0,33	28,24	10,60
	EVA-I	7,33±0,54	4,08±0,44	45,04	17,28
	THI	52,83±13,33	36,17±20,04	36,19	22,33

DM%, porcentagem de diferenças médias; MMD%, porcentagem de mudanças mínimas detectáveis.

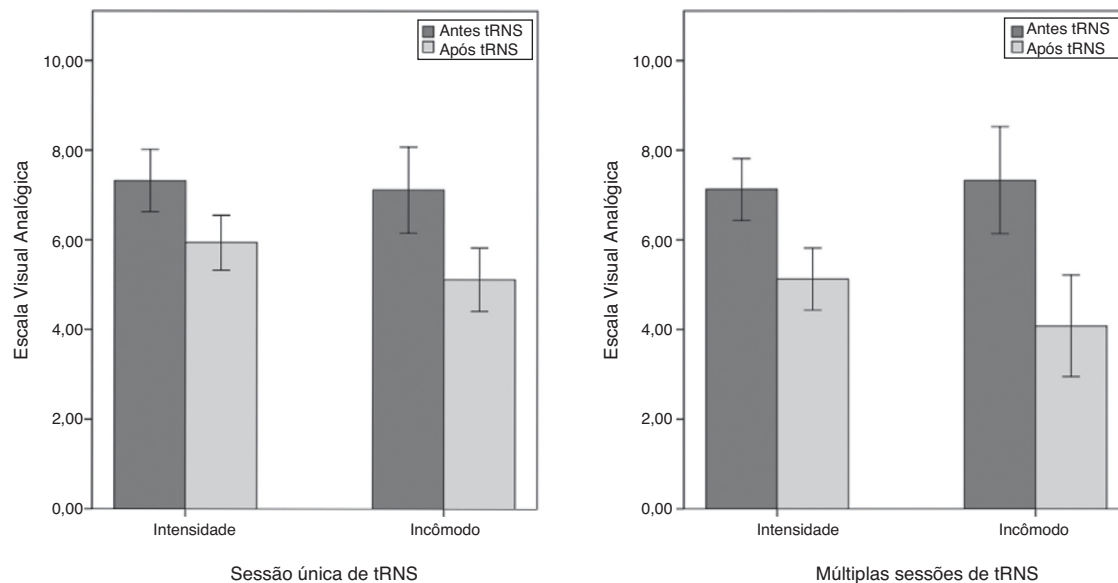


Figura 1 Visão geral dos resultados obtidos para a intensidade (*loudness*) do som e incômodo (*annoyance*) do zumbido após uma única sessão ou múltiplas sessões de estimulação transcraniana por ruído aleatório (tRNS). O eixo Y é a média dos escores da escala visual analógica (EVA).

depois da estimulação) e o grupo (tRNS de sessão única e de sessões múltiplas) como uma variável intersujeitos. Os resultados revelaram que havia um efeito principal estatisticamente significativo para a medida EVA-L ($F [1,27] = 191,53, p < 0,001, \eta^2 = 0,87$). Além disso, foi observado um efeito de interação estatisticamente significativo para as variáveis EVA-L e de grupo ($F [1,27] = 6,38, p = 0,018, \eta^2 = 0,19$). A análise dos efeitos principais simples com o teste de Bonferroni mostrou uma redução significativa ($p < 0,001$) na intensidade (*loudness*) do zumbido após a tRNS para ambos os grupos (veja na [tabela 2](#) as médias dos escores de intensidade antes e depois da tRNS, bem como os valores de MMD% e a porcentagem da diferença média). Outro teste semelhante à Anova foi feito para o incômodo (*annoyance*) do zumbido medido pelo escore EVA-A. Houve um efeito principal estatisticamente significativo para a EVA-A ($F [1,27] = 125,38, p < 0,001, \eta^2 = 0,82$) e também uma interação estatisticamente significativa entre a EVA-A e as variáveis do grupo ($F [1,27] = 7,11, p = 0,013, \eta^2 = 0,21$). A análise dos efeitos simples principais revelou que houve uma redução significativa ($p < 0,001$) no incômodo do zumbido após o tratamento com tRNS em ambos os grupos ([tabela 2](#)) ([fig. 1](#)).

Comparação de escores do THI no grupo de sessões múltiplas

Como não houve seguimento em longo prazo neste estudo, consideramos apenas as medidas das diferenças do THI no grupo de sessões múltiplas. Houve uma redução significativa nos escores do THI após as quatro semanas de tRNS em comparação com o período anterior ($t [11] = 6,66, p < 0,001$) ([tabela 2](#)). A maioria dos participantes relatou melhoria no sono durante as quatro semanas de tratamento.

Sessão única versus sessões múltiplas

Comparando a quantidade de supressão entre a sessão única e as sessões múltiplas de tRNS, observou-se um aumento significativo de supressão para sessões múltiplas ($M = 2, DP = 0,6$) em comparação com a sessão única ($M = 1,37, DP = 0,7$) para a intensidade do zumbido ($t [27] = -2,38, p = 0,02$). Outro efeito de supressão com aumento significativo também foi obtido para o incômodo do zumbido ($t [27] = -2,66, p = 0,01$) no grupo de sessões múltiplas ($M = 3,25, DP = 1,4$) em comparação com a sessão única ($M = 2, DP = 1,04$) ([fig. 2](#)).

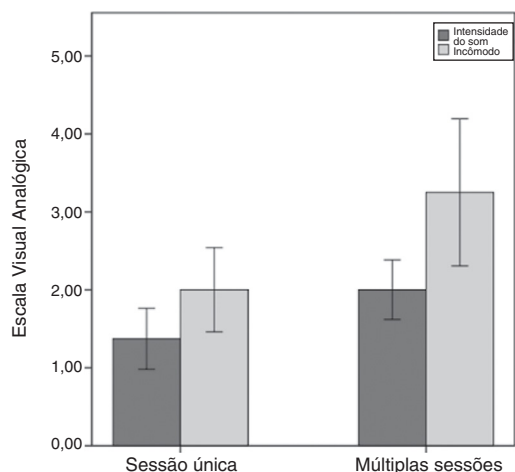


Figura 2 Quantidade de supressão para a intensidade (*loudness*) do som e incômodo (*annoyance*) do zumbido nos grupos tRNS de sessão única e múltipla. O eixo Y é a média da diferença dos escores da escala visual analógica (EVA).

Medidas dos efeitos colaterais

A [tabela 3](#) mostra a presença de efeitos colaterais em cada grupo e a gravidade de cada efeito colateral relatado. Não houve diferenças significantes na ocorrência e gravidade dos efeitos colaterais relatados entre os grupos ($p > 0,05$)

Discussão

Os resultados deste estudo revelaram uma melhoria substancial na intensidade (*loudness*) e incômodo (*annoyance*) do zumbido após tratamento com tRNS em ambos os grupos. No entanto, a quantidade de supressão foi notavelmente maior no grupo tRNS com múltiplas sessões, acompanhada por uma diminuição importante dos escores do THI. Foi relatado que a tRNS no córtex auditivo foi mais eficaz na redução da intensidade e incômodo do zumbido do que a estimulação transcraniana com corrente contínua (tDCS) e também a estimulação transcraniana com corrente alternada (tACS);⁵ portanto, com base na superioridade da tRNS demonstrada por este estudo, conduzimos nossa nova pesquisa com o objetivo de descobrir a eficácia do uso de múltiplas sessões de tRNS multissítio em comparação com os resultados de uma sessão única. Os resultados do nosso estudo são coerentes com os dados relatados para múltiplas sessões com outros modelos de neuromodulação.^{33,34} Além disso, esses resultados tiveram importância clínica, o que significa

que os efeitos estatisticamente significantes relatados se referem a melhorias reais dos sintomas, apoiadas por um grande tamanho de efeito e uma diferença média razoável em comparação com a mudança mínima detectável ([tabela 2](#)). Um estudo anterior mostrou que as múltiplas sessões de tRNS auditivas resultaram em maior supressão da intensidade do zumbido, mas não do incômodo;²⁵ o uso de múltiplas sessões do nosso protocolo multissítio produziu maior supressão tanto de intensidade quanto do incômodo, porém o percentual da diferença média (DM%) da supressão do incômodo no grupo de múltiplas sessões foi notavelmente maior do que o DM% da intensidade, conforme observado na [tabela 2](#). O mecanismo proposto de tais achados baseia-se no papel da modulação da *rede de angústia* através da modulação da função alterada do córtex pré-frontal dorsolateral.³⁵⁻³⁷ Alguns cuidados devem ser tomados aqui porque não usamos a estimulação simulada (*sham*) como placebo neste estudo, embora ela tenha sido usada em nosso estudo anterior para sessão única de tRNS e o resultado não tenha demonstrado nenhum efeito placebo da tRNS.³⁸

Por outro lado, o THI é o questionário mais usado clinicamente para o zumbido, no qual podemos explorar o impacto do zumbido nas funções do paciente e na vida diária.³⁹ Melhorar os escores do THI por meio de múltiplas sessões de tRNS refere-se a uma melhoria das atividades diárias do paciente. Tais efeitos podem ser interpretados pela reorganização da plasticidade, provavelmente ocorrida e promovida, repetidamente, após cada sessão de tRNS, a qual poderia levar à modulação da atividade anormal na sobreposição das conexões da angústia e da prominência envolvidas nas mazelas do zumbido. Mais pesquisas são necessárias para provar essa hipótese. O aspecto mais importante relatado por nossos pacientes é a melhoria do sono, que é um achado digno de nota e pode ser interpretado tanto pela diminuição do zumbido sonoro, o qual perturba o paciente antes do sono, quanto pela diminuição do incômodo do zumbido, principal fator que dificulta o adormecimento;⁴⁰ além disso, a modulação da função do sistema límbico é um provável fator proposto.

Os resultados do nosso estudo destacaram o aspecto de segurança das múltiplas sessões de tRNS. De fato, a natureza da corrente RN, que é um tipo de corrente alternada, na qual a direção do fluxo varia continuamente e os eletrodos cátodo/ânodo substituem um ao outro a cada meio ciclo,⁴¹ é um fator importante na minimização dos efeitos adversos observados sob o eletrodo ânodo de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), mas não pela tRNS.⁴² Além disso, as sensações percebidas da tRNS são substancialmente menos intensas do que as da tDCS, resulta em um menor nível de desconforto relatado pelos participantes.⁴³

Tabela 3 Efeitos adversos do tRNS após estimulação nos grupos de sessões únicas e múltiplas

	Dor de cabeça		Formigamento		Nervosismo		Dor		Fadiga Prurido		Ardência Sonolência Náusea		Total	
	N	Intensidade média	N	Intensidade média	N	Intensidade média	N	Intensidade média	N	N	N	N		
Sessão única	1	1 ± 0	7	1,2 ± 0,4	0	?	1	1 ± 0	0	0	0	0	0	17
Sessões múltiplas	1	1 ± 0	6	1,33 ± 0,5	1	2 ± 0	0	?	0	0	0	0	0	12

N, frequência de ocorrência. Intensidade média apenas para efeitos colaterais relatados (escore de 5).

Adicionalmente, o uso adequado dessa técnica (parâmetros de estimulação e configuração) é outro fator precioso. Portanto, em nosso experimento, os efeitos adversos relatados foram insignificantes.

Conclusão

Os resultados deste estudo mostraram uma melhoria significativa nos sintomas do zumbido com o protocolo multissítio de tRNS em uma sessão única e em múltiplas sessões. Os resultados de múltiplas sessões de tRNS foram mais notáveis e a diferença do nível de supressão entre os dois grupos foi substancial para o incômodo relacionado ao zumbido medido pela EVA-A. O fato de que as múltiplas sessões não produziram efeitos colaterais adicionais é outro resultado atraente. Portanto, recomendamos o uso de várias sessões do protocolo multissítio de tRNS para zumbido crônico com incômodo, embora devamos fazer essa recomendação com algumas restrições, devido ao pequeno tamanho da amostra de nossos subgrupos de pesquisa. No entanto, não relatamos os efeitos em longo prazo do nosso protocolo devido a algumas limitações que restringiram o desenho do estudo; assim, sugerimos um ensaio clínico controlado por placebo, em longo prazo e com um tamanho de amostra maior.

Financiamento

Este estudo fez parte de um ensaio clínico randomizado registrado no Registro Iraniano de Ensaio Clínico (Identificador: 20586 30/6/2017).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi parte de um projeto de tese de doutorado, aprovado e financiado pela Iran University of Medical Sciences, The International Campus. Nenhum outro recurso de financiamento foi usado.

Referências

- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990;8:221–54.
- Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull.* 2002;63:195–212.
- Scott B, Lindberg P. Psychological profile and somatic complaints between help-seeking and non-help-seeking tinnitus subjects. *Psychosomatics.* 2000;41:347–52.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128:56–92.
- Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial ac stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus. *Front Psychiatry.* 2013;4:158.
- Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulat.* 2012;5:505–11.
- Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2008;28:14147–55.
- Eggermont JJ. Central tinnitus. *Auris Nasus Larynx.* 2003;30 Suppl.:7–12.
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 2004;27:676–82.
- Husain FT, Akrofi K, Carpenter-Thompson JR, Schmidt SA. Alterations to the attention system in adults with tinnitus are modality specific. *Brain Res.* 2015;1620 Suppl. C:81–97.
- Mannarelli D, Pauletti C, Mancini P, Fioretti A, Greco A, De Vincentiis M, et al. Selective attentional impairment in chronic tinnitus: evidence from an event-related potentials study. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:411–7.
- De Ridder D, Franssen H, Francois O, Sunaert S, Kovacs S, Van De Heyning P. Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* 2006:50–3.
- De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:8075–80.
- Mahmoudian S, Farhadi M, Najafi-Koopaie M, Darestani-Farahani E, Mohebbi M, Dengler R, et al. Central auditory processing during chronic tinnitus as indexed by topographical maps of the mismatch negativity obtained with the multi-feature paradigm. *Brain Res.* 2013;1527 Suppl. C:161–73.
- Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:21.
- Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: challenges for neuroimaging research. *Hear Res.* 2016;334 Suppl. C:49–57.
- De Ridder D, Vanneste S, Weisz N, Londero A, Schlee W, Elgoyhen AB, et al. An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:16–32.
- Husain FT. Neural networks of tinnitus in humans: elucidating severity and habituation. *Hear Res.* 2016;334:37–48.
- Vanneste S, van de Heyning P, De Ridder D. The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *Eur J Neurosci.* 2011;34:718–31.
- Joos K, De Ridder D, Vanneste S. The differential effect of low-versus high-frequency random noise stimulation in the treatment of tinnitus. *Exp Brain Res.* 2015;233:1433–40.
- Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil.* 2011;21:602–17.
- Palm U, Chalah MA, Padberg F, Al-Ani T, Abdellaoui M, Sorel M, et al. Effects of transcranial random noise stimulation (tRNS) on affect, pain and attention in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2016;34:189–99.
- To WT, Ost J, Hart J, De Ridder D, Vanneste S. The added value of auditory cortex transcranial random noise stimulation (tRNS) after bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) for tinnitus. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:79–88.
- Haesebaert F, Mondino M, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Efficacy and safety of fronto-temporal transcranial random noise stimulation (tRNS) in drug-free patients with schizophrenia: a case study. *Schizophr Res.* 2014;159:251–2.
- Claes L, Stamberger H, Van de Heyning P, De Ridder D, Vanneste S. Auditory cortex tACS and tRNS for tinnitus: single versus multiple sessions. *Neural Plast.* 2014;2014:436713.

26. Mahmoudian S, Shahmiri E, Rouzbahani M, Jafari Z, Keyhani M, Rahimi F, et al. Persian language version of the "Tinnitus Handicap Inventory": translation, standardization, validity and reliability. *Int Tinnitus J*. 2011;16:93–103.
27. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:143–8.
28. Montazeri A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, Jarvandi S. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:14.
29. Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
30. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007;72:208–14.
31. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods*. 6th ed. Ames, IA: Iowa State University Press; 1967.
32. Spooner J, Dressing SA, Meals DW. Minimum detectable change analysis. *Tech Notes 7*, December 2011. Environ Prot Agency. 2011.
33. Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poepl TB, et al. Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *J Neurol*. 2012;259:327–33.
34. Cancelli A, Cottone C, Tecchio F, Truong DQ, Dmochowski J, Bikson M. A simple method for EEG guided transcranial electrical stimulation without models. *J Neural Eng*. 2016;13:036022.
35. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*. 2001;14:1405–11.
36. Vanneste S, De Ridder D. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *Eur J Neurosci*. 2011;34:605–14.
37. Diefenbach GJ, Assaf M, Goethe JW, Gueorguieva R, Tolin DF. Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2016;43:1–7.
38. Mohsen S, Mahmoudian S, Talebian S, Pourbakht A. Prefrontal and auditory tRNS in sequence for treating chronic tinnitus: a modified multisite protocol. *Brain Stimul*. 2018;11:1177–9.
39. Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol*. 1998;9:153–60.
40. Alster J, Shemesh Z, Ornan M, Attias J. Sleep disturbance associated with chronic tinnitus. *Biol Psychiatry*. 1993;34:84–90.
41. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016;127:1031–48.
42. Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015;126:2181–8.
43. Ambrus GG, Paulus W, Antal A. Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tDCS and tRNS. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2010;121:1908–14.