

Marcia da Silva Lopes¹
Ailton de Souza Melo²
Ana Paula Corona¹
Ana Caline Nóbrega¹

Efeito da levodopa na mecânica coclear e no sistema auditivo eferente de indivíduos com doença de Parkinson

Effect of levodopa on cochlear mechanics and efferent auditory system of Parkinson's disease individuals

Descritores

Doença de Parkinson
Levodopa
Audição
Vias Auditivas
Dopamina

Keywords

Parkinson's Disease
Levodopa
Hearing
Auditory Pathways
Dopamine

RESUMO

Objetivo: Analisar o efeito da levodopa na dinâmica coclear, bem como na via eferente olivococlear medial de indivíduos com doença de Parkinson idiopática (DP). **Método:** Indivíduos com e sem DP, acompanhados em um hospital universitário, realizaram a pesquisa das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e do efeito inibitório das EOAPD (EIEOA) na presença de ruído contralateral. Foram estabelecidas as medidas de correlação entre os resultados das EOAPD e do EIEOA com estágio Hoehn&Yahr (H&Y), dose diária de levodopa e tempo de diagnóstico da DP. Além disso, as medidas eletroacústicas foram comparadas entre os indivíduos sem DP e com DP, estratificados de acordo com a dose de levodopa administrada diariamente. **Resultados:** Foi identificada correlação fraca e negativa entre a amplitude das EOAPD com a dose diária de levodopa e correlações positivas, de força moderada e fraca, entre o EIEOA com a dose diária de levodopa e o tempo de diagnóstico da DP, respectivamente. A amplitude das EOAPD foi maior nos indivíduos com DP em uso de levodopa ≤ 600 miligramas quando comparada à de indivíduos sem DP e com DP, em uso de dose superior. Já o EIEOA foi menor nos indivíduos em uso de doses ≤ 600 miligramas, quando comparado aos demais grupos. **Conclusão:** Doses diárias de levodopa iguais ou inferiores a 600 mg/dia aumentam as respostas mecanotransdutoras cocleares nas frequências de 2 e 3 kHz, enquanto que a ação dos sistemas eferentes olivococleares é reduzida nesta região.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of levodopa on cochlear dynamics and on the medial olivocochlear efferent pathway of idiopathic Parkinson's disease (PD) individuals. **Methods:** Individuals with and without PD, followed at a University Hospital, were submitted to Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) and DPOAE Inhibitory Effect (OAEIE) in the presence of contralateral noise. Correlation measures between DPOAE and OAEIE results with Hoehn&Yahr (H&Y) stage, daily dose of levodopa and PD diagnosis period were established. Furthermore, electroacoustic measures were compared between individuals without and those with PD, stratified by dose of levodopa daily administered. **Results:** Weak negative correlation between DPOAE amplitude and daily dose of levodopa was found, as well positive correlations between EIEOA with daily dose of levodopa and time of PD diagnosis, respectively. Higher DPOAE amplitude was found in individuals with PD using daily doses of levodopa ≤ 600 milligrams when compared to individuals without PD and those with PD using higher doses. EIEOA was lower in individuals using doses ≤ 600 milligrams, when compared to the other groups. **Conclusion:** Daily doses of levodopa up to 600 mg / day increase the cochlear mechanical-transducer responses in 2 and 3 kHz frequencies, while the action of olivocochlear efferent systems is reduced in this region.

Endereço para correspondência:

Marcia da Silva Lopes
Departamento de Fonoaudiologia,
Universidade Federal da Bahia – UFBA
Rua Hilton Rodrigues, 204-501B,
Salvador (BA), Brasil,
CEP: 41830-630.
E-mail: marsilopes@yahoo.com.br

Recebido em: Dezembro 22, 2017

Aceito em: Maio 14, 2018

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Bahia – UFBA - Salvador (BA), Brasil.

¹ Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Bahia – UFBA - Salvador (BA), Brasil.

² Divisão de Neurologia e Epidemiologia, Universidade Federal da Bahia – UFBA - Salvador (BA), Brasil.

Fonte de financiamento: CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil. Processo nº 1221447.

Conflito de interesses: nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson idiopática (DP) é uma doença crônica, neurodegenerativa, que apresenta como sinais clássicos transtornos do movimento como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. A fisiopatologia da doença está relacionada com a degeneração de neurônios dopaminérgicos do sistema nigroestriatal e a depleção da dopamina⁽¹⁾.

Com comprovada eficácia na melhora sintomática dos aspectos motores, a reposição da dopamina, através da administração oral de levodopa, ainda é o principal tratamento farmacológico de escolha clínica, podendo ser utilizada como terapia única ou adjuntiva a outras drogas⁽²⁾.

Atuando como um precursor da dopamina, que pode transpor a barreira hematoencefálica, a levodopa é descarboxilada em tecidos neurais, sendo convertida em dopamina, a qual é armazenada em terminais pré-sinápticos dos neurônios estriatais⁽³⁾. Contudo, com o avanço da degeneração neuronal na DP, há um aumento dos níveis plasmáticos desse neurotransmissor, o qual passa a ser armazenado em terminais sinápticos de outros tecidos e estruturas⁽⁴⁾. Este cenário tem sido associado ao surgimento das complicações motoras na DP, decorrentes do uso crônico da levodopa, como a flutuação do controle dos sinais motores e as discinesias⁽⁴⁻⁶⁾.

Estudos experimentais com cobaias têm evidenciado a presença de diferentes receptores dopaminérgicos em vias auditivas neurais aferentes e eferentes, bem como a ação desses receptores no mecanismo modulatório das respostas cocleares⁽⁷⁻¹⁰⁾. Assim, a partir destes achados, seria esperado que indivíduos com DP apresentassem maior frequência de queixas e alterações auditivas em consequência do déficit dopaminérgico. No entanto, estudos clínicos já conduzidos revelaram achados controversos em relação à percepção de dificuldades auditivas e o perfil audiométrico na doença^(11,12).

Considerando esse panorama, é possível supor que a reposição dopaminérgica realizada pela administração oral da levodopa em indivíduos com DP pode produzir efeitos no sistema auditivo. Desta forma, o objetivo do presente estudo é analisar o efeito da levodopa na dinâmica coclear, bem como na via eferente olivococlear medial destes indivíduos.

MÉTODO

O estudo foi realizado com indivíduos diagnosticados com DP idiopática (Grupo DP), acompanhados entre março de 2015 a junho de 2016, no ambulatório de movimentos involuntários de um Hospital Universitário. O diagnóstico da DP foi estabelecido a partir dos critérios clínicos propostos pelo Banco de Cérebros do Reino Unido⁽¹³⁾. Um grupo de comparação (Grupo Não DP) foi constituído por sujeitos sem DP, usuários de outros ambulatórios deste hospital, cônjuges e acompanhantes dos sujeitos com DP. A composição deste grupo foi estabelecida a partir do percentual de homens e mulheres que constituíram o grupo DP, assim como pelo mesmo percentual de participantes no grupo DP em cada faixa etária.

Para ambos os grupos, foram considerados elegíveis para o estudo os indivíduos que não apresentaram antecedentes

de traumatismo ou acidente vascular encefálico, histórico de distúrbios psiquiátricos graves e de doenças otológicas, outras doenças neurodegenerativas, doença renal crônica dialítica e perda auditiva congênita ou diagnosticada antes dos 40 anos. Todos os indivíduos que concluíram os procedimentos audiológicos foram incluídos e excluídos aqueles com achados nos testes auditivos indicativos de comprometimento auditivo de condução e com emissões otoacústicas ausentes em todas as frequências pesquisadas.

Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (protocolo 843.890/2014).

No grupo DP, foi identificado o tempo de diagnóstico da doença, a dose diária de levodopa administrada de forma oral e o estágio motor da doença segundo Hoehn & Yahr (H&Y). O estágio H&Y classifica o comprometimento motor em cinco estágios, considerando a presença de tremor, rigidez e bradicinesia na forma uni ou bilateral (estágios I e II), o surgimento da instabilidade postural com independência para a marcha (estágio III), o agravamento da instabilidade postural dependendo de auxílio para deslocamento (estágio IV) e a incapacidade grave de movimentos necessitando de cadeira de rodas (estágio V).

Todos os indivíduos do grupo DP foram avaliados no período ON da medicação antiparkinsoniana, isto é, no momento em que, sob o efeito da medicação, apresentavam redução dos sinais motores característicos da doença.

O protocolo de coleta incluiu a realização da audiometria tonal liminar (ATL) por via aérea e óssea, em cabina acústica, com audiômetro modelo Interacoustic AC40, devidamente calibrado. Foram obtidas as curvas timpanométricas e reflexos acústico-estapedianos com o imitânciômetro AZ7 e pesquisadas, em cabina acústica, as Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) e o efeito inibidor das EOAPD (EIEOA), nas frequências de 2, 3, 4 e 5 kHz, utilizando o equipamento Madsen Accuscreen. O protocolo de coleta das EOAPD considerou a relação F2/F1=1,24, com L1= 60 e L2= 50 dBNPS e método de avaliação por estatísticas de fase ponderadas de ruído.

Para as análises, foram identificadas as medidas do sinal da emissão (EOAPD sinal) e relação sinal/ruído (EOAPD S/R). A EOAPD foi classificada como presente quando o EOAPD sinal foi maior ou igual a -5 dB e o EOAPD S/R foi maior ou igual a 6 dB⁽¹⁴⁾. Considerando a influência da pressão da orelha média, a análise das EOAPD foi realizada somente nas orelhas com pico de admitância na imitancimetria de +50 a -50 daPa.

Na pesquisa do EIEOA, foi utilizado o ruído branco em 30 dBNS⁽¹⁵⁾, a partir da média dos limiares tonais de 2 a 4 kHz, emitido pelo audiômetro AC40 em fone contralateral à pesquisa das EOAPD. Foi realizada pesquisa única da resposta das EOAPD na presença do ruído contralateral. O EIEOA foi calculado pela diferença entre o sinal da EOAPD medido sem e com a apresentação do ruído, sendo considerado nas análises apenas as frequências com EOAPD presente e magnitude do EIEOA superior a zero.

Foram estimadas as medidas de correlação entre a relação sinal/ruído das EOAPD (EOAPD RSR) e o EIEOA com a dose diária de levodopa, estágio da DP segundo H&Y e o tempo de diagnóstico da doença.

Adicionalmente, foram descritas as medidas resumo da EOAPD RSR e do EIEOA obtidas nos indivíduos dos Grupos Não DP e DP. Com o intuito de identificar efeitos da dose de levodopa nas respostas cocleares, os indivíduos do Grupo DP foram classificados de acordo com a mediana da dose diária de levodopa utilizada, constituindo os Grupos DP \geq 600 mg/dia e DP < 600 mg/dia.

Os dados coletados foram digitados no *software* Excel (versão 2007) e analisados no ambiente estatístico “R” (versão 2.11.0). O teste de Quiquadrado de Pearson foi utilizado para comparação entre variáveis categóricas dos grupos Não DP e DP. Para análise entre variáveis contínuas e/ou ordinais, foram utilizados os testes de correlação de Pearson e Spearman, bem como o teste T-student não pareado para comparação entre as médias dos parâmetros obtidos nos diferentes grupos. Foram considerados como significância estatística valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 47 indivíduos no grupo DP, na faixa etária entre 42 e 84 anos, com média de idade de 63,4 anos (\pm 9,3), sendo 33 homens (70,21%). O tempo médio de diagnóstico da doença foi de 7,7 anos (\pm 6,3), sendo o mínimo 2 meses e o máximo 33 anos. Quanto à gravidade dos sinais motores, predominam indivíduos em estágios iniciais da doença (70,2%), sendo 13 e 20 participantes com H&Y I e II, respectivamente, e, em estágios mais avançados, 10 indivíduos com H&Y III e

quatro com H&Y IV. A média da dose diária de levodopa foi 664,4 miligramas (mg)/dia (desvio padrão 275,7mg/dia) e a mediana foi 600 mg/dia.

O grupo Não DP foi constituído por 44 indivíduos na faixa etária entre 42 e 86 anos, com média de idade de 64,2 anos (\pm 8,5), havendo 27 homens (61,4%). Não houve diferença entre os grupos Não DP e DP quanto à distribuição das variáveis idade e sexo (p -valor=0,534 e p -valor=0,208, respectivamente).

As medidas eletroacústicas obtidas na orelha direita foram semelhantes àquelas observadas na orelha esquerda. Desta forma, as análises foram realizadas considerando os resultados das orelhas direita e esquerda conjuntamente.

Na ATL, os indivíduos do grupo DP apresentaram 33 orelhas (35,1%) com limiares inferiores a 25 dBNA, 10 orelhas (10,6%) com apenas um limiar superior a 25 dBNA e 51 orelhas (54,25%) com dois ou mais limiares superiores a 25 dBNA, sendo a média das frequências de 2 a 4 kHz igual a 24,4 dB (desvio padrão 16,35). Já no grupo Não DP, os indivíduos apresentaram limiares inferiores a 25 dBNA em 27 orelhas (30,7%); em sete orelhas (7,9%), foi identificada apenas uma frequência com limiar superior a 25 dBNA; e, em 54 orelhas (61,4%), os limiares foram superiores a 25 dBNA em duas ou mais frequências, sendo a média dos limiares de 2 a 4 kHz igual a 25,7 dB (desvio padrão 16,8).

Na Tabela 1, estão descritas as medidas de correlação entre os parâmetros eletroacústicos do sistema auditivo e condições clínicas da DP. Foram identificadas correlações fracas e negativas entre

Tabela 1. Correlações entre parâmetros eletroacústicos do sistema auditivo coclear e variáveis clínicas da DP

Parâmetro auditivo	Dose diária de Levodopa (r)	Estágio H&Y (rho)	Tempo diagnóstico (r)
EOAPD RSR			
2 kHz (n=63;67%)	-0,264 p=0,036	0,108 p=0,383	0,203 p=0,100
3 kHz (n=61;64,9%)	-0,244 p=0,047	0,024 p=0,846	-0,037 p=0,770
4 kHz (n=64;68,1%)	-0,127 p=0,298	0,109 p=0,360	0,114 p=0,339
5 kHz (n=57;60,6%)	-0,102 p=0,449	0,018 p=0,891	-0,027 p=0,834
EIEOA			
2 kHz (n=52;55,3%)	0,392 p=0,004	0,007 p=0,958	-0,073 p=0,599
3 kHz (n=41; 43,6%)	0,424 p=0,005	0,114 p=0,458	0,320 p=0,033
4 kHz (n=37;39,4%)	-0,066 p=0,696	0,099 0,547	-0,017 p=0,914
5 kHz (n=29;30,8%)	-0,018 p=0,923	0,175 p=0,345	0,079 p=0,670

Legenda: EOAPD RSR = relação sinal/ruído das Emissões Otoacústicas por Produto de Distorsão; EIEOA = Efeito Inibidor das Emissões Otoacústicas; Análise estatística através das correlações de Pearson e Spearman

a dose diária de levodopa e a relação sinal/ruído das EOAPD, apontando que, em parte da distribuição, com o aumento da dose de levodopa há uma redução da amplitude da relação sinal/ruído das EOAPD. Já as correlações positivas identificadas entre a dose de levodopa e a magnitude do efeito inibitório indicam que com o aumento da dose do medicamento há maior ação inibidora do sistema eferente, sendo essa correlação fraca na frequência de 2 kHz e moderada na frequência de 3 kHz.

A análise das relações entre a administração de levodopa e condições clínicas dos sujeitos com DP demonstrou uma correlação fraca e positiva entre a dose diária de levodopa e o tempo de diagnóstico ($r=0,212$; p -valor $=0,044$). Não houve correlação entre o H&Y e a dose diária de levodopa ($r=-0,032$; p -valor $=0,764$).

Na Tabela 2, são apresentadas as medidas das EOAPD e do EIEOA no grupo Não DP e no grupo DP, sendo este subdividido de acordo com a dose de levodopa utilizada diariamente. Ao analisarmos o efeito da dose, observamos que a amplitude do sinal das EOAPD é maior nos indivíduos tratados com até 600 mg/dia quando comparados aos sujeitos do grupo Não DP e DP > 600 mg/dia. Já as medidas da magnitude do efeito inibitório demonstram uma condição inversa ao que foi observado em relação à amplitude do sinal, sendo encontradas maiores respostas entre os sujeitos tratados com doses diárias maiores que 600 mg/dia.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo apontam que a amplitude das EOAPD é maior nos indivíduos com DP que fazem uso de menores doses diárias de levodopa. Estes achados são compatíveis com estudo que identificou aumento da amplitude das EOAPD em pacientes novos após a estabilização das doses do medicamento antiparkinsoniano⁽¹⁶⁾. Entretanto, nossos resultados demonstram também que esse efeito da levodopa na mecânica coclear não ocorre em indivíduos tratados com maiores doses do medicamento.

A amplitude das EOAPD é um parâmetro que reflete a quantidade de energia sonora produzida pela capacidade contrátil das células ciliadas externas (CCE). Essa atividade contrátil é o principal mecanismo responsável pela amplificação seletiva da membrana basilar, promovendo a estimulação tonotópica coclear⁽¹⁷⁾. Além disso, evidências de estudos experimentais com animais^(9,10) apontam a ação de receptores dopaminérgicos D2 no funcionamento das CCE, atuando na amplitude das EOAPD e no microfonismo coclear.

Sabe-se que no início da reposição dopaminérgica na DP há uma melhora significativa dos sintomas motores, uma vez que a levodopa é metabolizada em dopamina passando a ser armazenada nos terminais dos neurônios dopaminérgicos estriatais remanescentes⁽⁵⁾. Quando liberada por estes terminais, a

Tabela 2. Medidas eletroacústicas (em decibéis) obtidas nos grupos Não DP e DP, estratificados de acordo com a dose diária de levodopa

Procedimentos	Não DP (n=88)		DP Levodopa ≤ 600 (n=52)		p-valor	DP Levodopa > 600 (n=42)		p-valor
	Média	dp	Média	dp		Média	dp	
EOAPD RSR								
2 kHz	14,4 (n=55;62,5%)	1,6	15,2 (n=32;61,5%)	1,1	0,006^a	14,5 (n=31;73,8%)	1,7	0,921 ^b 0,043^c
3 kHz	14,1 (n=54;61,4%)	1,4	14,9 (n=31;59,6%)	1,5	0,021^a	14,5 (n=30;71,4%)	1,4	0,227 ^b 0,258 ^c
4 kHz	14,5 (n=63;71,6%)	1,5	14,8 (n=35;67,3%)	1,7	0,292 ^a	14,4 (n=34;80,9%)	1,6	0,664 ^b 0,333 ^c
5 kHz	15,1 (n=54;61,4%)	1,3	15,4 (n=27;51,9%)	1,3	0,350 ^a	15,1 (n=30;71,4%)	1,3	0,846 ^b 0,637 ^c
EIEOA								
2 kHz	2,9 (n=35;39,8%)	2,3	1,9 (n=26;50%)	1,6	0,049^a	4,1 (n=26;61,9%)	3,9	0,218 ^b 0,011^c
3 kHz	1,92 (n=36;40,9%)	1,3	1,54 (n=17;32,7%)	1,39	0,356 ^a	3,2 (n=24;57,1%)	3,1	0,087 ^b 0,016^c
4 kHz	2,28 (n=37;42%)	2,66	3,4 (n=18;34,6%)	4,1	0,290 ^a	1,9 (n=19;45,2%)	1,7	0,876 ^b 0,085 ^c
5 kHz	1,99 (n=29;32,9%)	2,88	2,41 (n=13; 25%)	4,42	0,756 ^a	0,3 (n=16;38,1%)	1,9	0,740 ^b 0,683 ^c

Legenda: EOAPD RSR = relação sinal/ruído das Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; EIEOA = Efeito Inibidor das Emissões Otoacústicas; ^agrupo Não DP × DP dose levodopa ≤ 600 mg/dia; ^bgrupo Não DP × DP dose levodopa > 600 mg/dia; ^cgrupo DP dose levodopa ≤ 600 mg/dia × DP dose levodopa > 600 mg/dia. Análise estatística através do teste T de Student não pareado

dopamina atua mediando a ação antiparkinsoniana da levodopa, estimulando os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos⁽³⁾. Porém, é amplamente descrita a associação entre a administração crônica da levodopa com complicações motoras, como as flutuações e discinesias levodopa-induzidas^(4,7), que ocorrem em 40% a 50% dos casos após quatro a seis anos de tratamento⁽⁹⁾.

As complicações motoras na DP, decorrentes do uso contínuo da levodopa, ainda não têm sua fisiopatologia bem esclarecida. Contudo, seu mecanismo parece estar relacionado à progressiva degeneração dos neurônios dopaminérgicos na doença, a qual implica problemas no mecanismo de descarboxilação da dopamina e déficits no armazenamento e recaptação deste neurotransmissor nas vesículas sinápticas⁽⁴⁾.

Tendo em mente todo esse mecanismo de metabolização da levodopa em dopamina, é possível supor que os níveis de dopamina na cóclea estejam elevados nos indivíduos tratados com menores doses, supostamente também com menor tempo de doença, promovendo maior ação dos receptores dopaminérgicos na atividade de transdução micromecânica das CCE. Por outro lado, a relação entre o aumento da dose de levodopa com a redução do armazenamento e liberação da dopamina em terminais sinápticos nos leva à hipótese de que nos indivíduos tratados com mais de 600 mg/dia de levodopa exista uma redução dos níveis de dopamina coclear, implicando uma diminuição da eletromotilidade das CCE.

Curiosamente, nossos resultados também evidenciam que nos sujeitos com DP que utilizam doses diárias menores de levodopa ocorre menor efeito inibitório das respostas cocleares na frequência de 2 kHz, enquanto que naqueles com doses maiores esse efeito é maior nas frequências de 2 e 3kHz. Não foram localizados estudos que tenham observado as respostas do sistema eferente olivococlear na DP. No entanto, sabe-se que o EIEOA reflete o funcionamento do sistema eferente olivococlear medial (SEOM), o qual inibe as respostas contráteis das CCE na presença de um ruído competitivo⁽¹⁸⁾, tendo sua atividade mediada por neurotransmissores colinérgicos e gabaérgicos⁽¹⁹⁾. Por outro lado, as respostas cocleares também são influenciadas pelo sistema eferente olivococlear lateral (SEOL), o qual tem a dopamina como um dos seus principais neurotransmissores⁽¹⁹⁾.

O SEOL atua nos terminais sinápticos das células ciliadas internas (CCI) em comunicação com as fibras do nervo coclear, reduzindo o potencial de ação e somação destas fibras⁽¹⁹⁾. Este sistema reduz a atividade neurococlear, atuando contra o mecanismo excitotóxico do glutamato nos terminais sinápticos por meio da liberação da dopamina⁽²⁰⁾. Com o aumento da liberação de dopamina, através de um *loop* neuromodulatório, haverá uma inibição dos receptores glutamatérgicos e o aumento do ácido gama-aminobutírico (GABA), o qual, por sua vez, atuará na redução da liberação dopaminérgica⁽¹⁹⁾.

Considerando o mecanismo acima descrito, é possível que doses elevadas de dopamina intracoclear, tal como foi inferido pelo aumento da amplitude das EOADP nos indivíduos com doses reduzidas de levodopa, promovam o desencadeamento desse *loop* neuromodulatório, reduzindo a ação do glutamato nos terminais sinápticos das CCI. Com isso, haveria um aumento do potencial de membrana das fibras do nervo coclear, dificultando a transmissão do estímulo supressor (ruído branco contralateral)

na pesquisa do EIEOA destes indivíduos. Já a diminuição da dopamina intracoclear, corroborada pela menor amplitude das EOADP nos indivíduos tratados com elevadas doses de levodopa, aumentaria o poder excitatório do glutamato nas vias auditivas, desencadeando uma resposta mais expressiva do SEOL e aumentando também o efeito inibitório do SEOM.

Essas hipóteses são corroboradas por estudo experimental com animais⁽⁷⁾ que demonstrou a ação de transcritores relacionados à neurotransmissão glutamatérgica nas vias córtico-tálamo-olivares, a partir de uma regulação complexa de receptores excitatórios e inibitórios no controle da mecânica coclear.

Diante do exposto, os achados do presente estudo apontam na direção de que, mesmo não havendo uma ação direta da dopamina no SEOM, o efeito inibitório do sistema eferente coclear, em algum nível, passaria por uma sobre-regulação decorrente da ação do SEOL nos sujeitos com DP que realizam a reposição dopaminérgica com levodopa.

Adicionalmente, é possível verificar que, em nosso estudo, o tempo de diagnóstico está associado ao maior EIEOA, nos levando a crer que esta associação se deva ao efeito na levodopa no mecanismo eferente de controle coclear, já que o tempo de diagnóstico se correlaciona positivamente com maiores doses de levodopa.

Em um primeiro momento, seria plausível considerar a influência do estágio motor nas respostas cocleares observadas em nosso estudo. No entanto, cabe salientar que nenhum dos parâmetros da função coclear analisados se correlacionou com o estágio motor da DP, o qual também não se associou ao uso de maiores doses de levodopa. Desta forma, estes achados levam a refutar esta influência, permitindo inferir que as diferenças encontradas na amplitude das EOADP e do EIEOA entre os grupos DP e Não DP são decorrentes da administração da levodopa.

Os resultados encontrados apresentam evidências importantes relacionadas com a atuação da reposição dopaminérgica na atividade coclear. No entanto, é premente que as hipóteses levantadas sejam comprovadas, já que se constituem como um passo inicial na análise das vias dopaminérgicas auditivas em um modelo clínico de investigação em indivíduos com DP.

Entre as limitações do presente estudo, destaca-se a intensidade potencialmente insuficiente do estímulo para a pesquisa do efeito inibitório em frequências mais altas, considerando a presença de perda auditiva nas frequências de 4 e 6kHz. Além disso, os resultados devem ser interpretados com cautela uma vez que não foram consideradas outras exposições que poderiam interferir no desfecho. Assim, é necessário que estudos futuros investiguem o efeito de outros medicamentos utilizados para tratamento da doença, bem como a análise das respostas cocleares em casos novos da DP, a fim de minimizar os efeitos do uso crônico da levodopa no organismo dos parkinsonianos e as interações dos medicamentos utilizados como terapia adjuntiva para o tratamento sintomatológico da DP. Adicionalmente, uma análise minuciosa relacionada ao histórico de exposição à ruído dos participantes pode contribuir com estudos experimentais que apontam para o efeito protetor da dopamina em estruturas cocleares sob condições hipoxêmicas.

CONCLUSÃO

A reposição dopaminérgica realizada pela administração de seu precursor, a levodopa, apresenta efeitos diferenciados nas respostas cocleares e no sistema eferente olivococlear dos indivíduos com doença de Parkinson, a depender da dose diária administrada e da região tonotópica coclear. Doses diárias de levodopa iguais ou inferiores a 600 mg/dia aumentam as respostas mecanotransdutoras cocleares nas frequências de 2 e 3 kHz, enquanto que a ação dos sistemas eferentes olivococleares é reduzida nesta região. Assim, o presente estudo contribui para uma melhor compreensão da funcionalidade de vias dopaminérgicas cortico-olivococleares a partir de achados clínicos em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Limongi JCP. Conhecendo melhor a doença de Parkinson: uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia. São Paulo: Plexus; 2001. Principais sintomas, causas e formas clínicas; p. 13-35.
2. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>. PMID:23279439.
3. Koller WC, Rueda MG. Mechanism of action of dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(6, Supl 6):S11-4. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.6_Suppl_6.S11. PMID:9633680.
4. Sharma S, Singh S, Sharma V, Singh VP, Deshmukh R. Neurobiology of l-DOPA induced dyskinesia and the novel therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother*. 2015;70:283-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.01.029>. PMID:25776513.
5. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(S3, Supl 3):S497-508. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22028>. PMID:18781671.
6. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1112-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2011.240366>. PMID:21593513.
7. Lamas V, Juiz JM, Merchán MA. Ablation of the auditory cortex results in changes in the expression of neurotransmission related mRNAs in the cochlea. *Hear Res*. 2017;346:71-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2017.02.011>. PMID:28216123.
8. Toro C, Trapani JG, Pacentine I, Maeda R, Sheets L, Mo W, et al. Dopamine modulates the activity of sensory hair cells. *J Neurosci*. 2015;35(50):16494-503. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1691-15.2015>. PMID:26674873.
9. Wang L, Li J, Yu L, Li X. Regulation of dopamine D2 receptors in the guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(7):738-43. <http://dx.doi.org/10.3109/00016489.2014.899712>. PMID:24807851.
10. Garrett AR, Robertson D, Sellick PM, Mulders WH. The actions of dopamine receptors in the guinea pig cochlea. *Audiol Neurootol*. 2011;16(3):145-57. <http://dx.doi.org/10.1159/000316674>. PMID:20668375.
11. Folmer RL, Vachhani JJ, Theodoroff SM, Ellinger R, Riggins A. Auditory processing abilities of parkinson's disease patients. *BioMed Res Int*. 2017;2017:2618587. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2618587>. PMID:28546963.
12. Vitale C, Marcelli V, Allocca R, Santangelo G, Riccardi P, Erro R, et al. Hearing Impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype. *Mov Disord*. 2012;27(12):1530-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25149>. PMID:23032708.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>. PMID:1564476.
14. Lautenschlager L, Tochetto T, Costa MJ. Reconhecimento de fala em presença de ruído e suas relações com a supressão das emissões otoacústicas e o reflexo acústico. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2011;77(1):115-20.
15. Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiol Neurootol*. 2002;7(6):348-57. <http://dx.doi.org/10.1159/000066159>. PMID:12401966.
16. Pisani V, Sisto R, Moleti A, Di Mauro R, Pisani A, Brusa L, et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):987-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.007>. PMID:26071125.
17. Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev*. 2008;88(1):173-210. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00044.2006>. PMID:18195086.
18. Lichtenhan JT, Wilson US, Hancock KE, Guinan JJ Jr. Medial olivocochlear efferent reflex inhibition of human cochlear nerve responses. *Hear Res*. 2016;333:216-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2015.09.001>. PMID:26364824.
19. Nouvian R, Eybalin M, Puel JL. Cochlear efferents in developing adult and pathological conditions. *Cell Tissue Res*. 2015;361(1):301-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-015-2158-z>. PMID:25810366.
20. Ruel J, Nouvian R, D'Aldin CG, Pujol R, Eybalin M, Puel J-L. Dopamine inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea. *Eur J Neurosci*. 2001;14(6):977-86. <http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01721.x>. PMID:11595036.

Contribuição dos autores

MSL e APC participaram da concepção, planejamento do trabalho e todas as etapas de realização da pesquisa e construção do manuscrito, bem como da revisão final do mesmo; ASM colaborou com a revisão geral do manuscrito; ACN participou da concepção do trabalho e colaborou na revisão final do manuscrito.