

## Avaliação vestibular por videonistagmografia de portadores de deficiência crônica de zinco por síndrome do intestino curto

Gustavo Duarte Paiva Ferreira<sup>1</sup>, Maria Cristina Lancia Cury<sup>2</sup>, José Antônio de Oliveira<sup>3</sup>, Alessandra Kerli Manfredi<sup>4</sup>, Hélio Vannucchi<sup>5</sup>

## Vestibular Evaluation Using Videonystagmography of Chronic Zinc Deficient Patients Due to Short Bowel Syndrome

Palavras-chave: intestino, labirinto, nistagmo, tontura, trombose, zinco.

Keywords: bowel, labyrinth, nystagmus, dizziness, thrombosis, zinc.

### Resumo / Summary

A presença do elemento químico zinco na via auditiva e a sua provável participação na gênese de alguns tipos de disacusia estão bem documentadas, porém não há estudos funcionais que mostrem os impactos da deficiência sistêmica de zinco no sistema vestibular, nem estudos anatómicos descritivos comprovando a existência do íon nas estruturas da via vestibular. **Objetivo:** Este estudo foi realizado com o objetivo de relacionar a alteração na homeostase do zinco com anormalidades do funcionamento da via vestibular. **Material e Métodos:** Este é um estudo de casos, retrospectivo, clínico, onde nove indivíduos portadores de deficiência crônica de zinco, entre outros distúrbios nutricionais, consequentes à síndrome de má absorção, foram submetidos à avaliação vestibular. Os resultados deste grupo foram comparados com os resultados de um grupo considerado normal do ponto de vista nutricional (grupo controle). **Resultados:** Todos os parâmetros da análise vestibular do grupo experimental mostraram-se alterados em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** A comparação entre os grupos mostrou diferenças significativas em diversos parâmetros da análise vestibular e chamou a atenção para uma possível participação das alterações disabsortivas na origem das desordens vestibulares.

The presence of zinc in the auditory pathways and its probable participation in tinnitus and hearing loss are known facts, although there are no clinical trials and experimental studies showing the impact of hypozincemia in the vestibular system and zinc existence in the vestibular pathway, respectively. **Aim:** This study is an attempt to correlate hypozincemia and abnormal vestibular function. **Methods:** This is a clinical retrospective case study where nine patients suffering of chronic zinc deficiency had their serum zinc determined and were submitted to videonystagmography. Results were compared to a normal (control) group. **Results:** All vestibular test parameters were altered when we compared experimental and control groups. **Conclusion:** Comparison between groups shows significant differences in many aspects of the vestibular analysis and calls our attention towards a possible participation of zinc on the genesis of vestibular disorders.

<sup>1</sup> Mestre, Médico Assistente do Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo.

<sup>2</sup> Livre-Docente, Professora Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

<sup>3</sup> Livre-Docente, Professor Titular do Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

<sup>4</sup> Doutora, Fonoaudióloga do Setor de Fonoaudiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

<sup>5</sup> Livre-Docente, Chefe da Unidade Metabólica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Rua Camilo 173 ap.11 Vila Romana São Paulo SP 05045-020.

CAPES.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 7 de dezembro de 2007. cod. 5612

Artigo aceito em 29 de julho de 2008.

---

## INTRODUÇÃO

---

O papel fisiológico do íon zinco no SNC não é totalmente conhecido. Uma vez que as vias neurais onde foi identificado são glutamatérgicas, e sabendo-se que o zinco inibe a ligação do glutamato a seus receptores, acredita-se que tenha atividade moduladora das sinapses glutamatérgicas<sup>1</sup>.

Em 1981, o zinco foi identificado nos núcleos cocleares<sup>2</sup>.

Diversos autores correlacionam a fisiologia do zinco com o aparecimento de tinnitus<sup>3-5</sup>. A administração sistêmica de zinco tem sido descrita como uma alternativa para o tratamento desta patologia<sup>6-9</sup>. O zinco tem papel na estrutura da anidrase carbônica<sup>10</sup>, que se destaca no combate aos radicais livres na estria vascular da cóclea. A hipozincemia pode alterar a função desta enzima em relação ao metabolismo do dióxido de carbono na cóclea.

A participação do zinco nos canais de cálcio e na bomba sódio-potássio foi descrita em 1983<sup>11</sup>. A bomba é controlada pela ligação Na-K-ATPase e é inibida pelo zinco. Em consequência, a deficiência de zinco pode promover uma modificação no potencial endococlear, alterando a eletrofisiologia coclear e gerando zumbido.

Alterações na concentração de zinco podem influenciar a estrutura e a função das células ciliadas<sup>12</sup>. Os mesmos autores observaram que a administração de doses ototóxicas de gentamicina produzia diminuição dos níveis de audição, aumento significativo dos níveis de zinco na perilinfa e redução dos níveis séricos do íon.

Dietas ricas em zinco são eficazes na prevenção da ototoxicidade causada pelo elemento químico Cádmio, o mais tóxico dos metais pesados<sup>13</sup>.

A condução do sinal elétrico pelas vias auditivas do tronco cerebral em pacientes hipozincêmicos com Síndrome do Intestino Curto apresenta-se lentificada<sup>14</sup>.

A suplementação de zinco em pacientes com queixas de tinnitus melhorou a tontura em todos aqueles pacientes que apresentavam este sintoma associado ao tinnitus, após o uso da formulação preconizada<sup>15</sup>. Segundo o autor, o zinco pode, de alguma forma até agora não esclarecida, influenciar a fisiologia do labirinto posterior e, conseqüentemente, melhorar o sintoma tontura.

---

## OBJETIVO

---

O objetivo deste trabalho é determinar se há relação entre a deficiência crônica não-isolada do elemento químico zinco e alterações do funcionamento do sistema vestibular.

---

## MATERIAL E MÉTODOS

---

A amostra denominada experimental consiste de 9 indivíduos portadores de Síndrome de Má Absorção em

consequência da Síndrome do Intestino Curto, causada por ressecção intestinal após trombose mesentérica, em acompanhamento na Unidade Metabólica. O grupo chamado controle é composto por 7 indivíduos sem queixas auditivas e/ou vestibulares<sup>16</sup>.

Os indivíduos do grupo experimental apresentam estado nutricional precário em consequência da ressecção intestinal e, periodicamente, fazem reposição de oligoelementos por via parenteral em regime de internação na Unidade Metabólica.

Os critérios de exclusão considerados para ambos os grupos foram: perda auditiva por exposição prévia a ruídos, diabetes mellitus e hipertensão arterial não-controladas, insuficiência renal, distúrbios hormonais/endocrinológicos (incluindo os da glândula tireóide), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, otite média crônica, distúrbios neurológicos (incluindo lesões oculomotoras) e história de antecedentes neurológicos, uso de drogas com ação sobre o sistema nervoso central e sistema vestibular e idade inferior a 18 anos.

Os indivíduos foram submetidos a anamnese detalhada seguida pela propedêutica otoneurológica que incluiu exame físico, audiometria tonal e vocal, impedanciometria e videonistagmografia.

Previamente à reposição era feita dosagem sérica de zinco e magnésio. Os resultados do grupo experimental foram comparados aos valores normais de referência para estes elementos<sup>17</sup>.

Audiometria tonal e vocal, imitanciometria e videonistagmografia também foram feitos no primeiro dia de internação para reposição nutricional parenteral, antes que esta fosse iniciada, para que a avaliação fosse realizada no pico da depleção sistêmica do elemento químico zinco. Os parâmetros videonistagmográficos do grupo experimental foram comparados aos do grupo controle.

O software utilizado para a videonistagmografia foi o VNG ULMER (Synapsys S.A., Marseille, França). Os registros foram armazenados em microcomputador.

Utilizamos o teste "t" de Student para comparação dos dados entre os grupos controle e experimental e entre o grupo experimental e os valores de normalidade, através do software SigmaStat 3.2, Jandel Co..

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética sob o número 3136/2003.

---

## RESULTADOS

---

A variação de idade do grupo experimental foi de 33 a 65 anos, com média de 51,4 anos. Três eram do gênero feminino (33%) e 6 do gênero masculino (67%).

No grupo controle a idade variou de 51 a 64 anos, com média de 59 anos. Cinco indivíduos (71%) eram do gênero feminino e 2 do gênero masculino (29%).

A diferença entre as idades dos grupos não é estatisticamente significativa (P=0,111).

O intervalo entre as reposições variou de 2 dias a 30 dias.

Todos os 9 indivíduos do grupo fazem uso regular de medicações. Cinco deles (55%) usam anticoagulantes, 2 (22%) usam vasodilatadores e 4 usam anti-hipertensivos (44%).

Medicamentos ototóxicos foram usados em 100% dos indivíduos no perioperatório.

Todos os indivíduos apresentaram trombose mesentérica e foram submetidos à ressecção intestinal no passado. Oito indivíduos apresentavam comorbidades. Hipertensão arterial sistêmica foi a mais frequente (4 casos - 44%). Dois apresentavam miocardiopatia chagásica (22%). Tromboangiite obliterante, glaucoma bilateral e insuficiência renal crônica não-dialisável apareceram em 1 caso cada (11%).

O exame físico otoneurológico evidenciou perfuração de membranas timpânicas em 1 indivíduo (11%), Romberg-Barré positivo em 3 (33%), desvio segmentar em 1 (11%), nistagmo semiespontâneo posicional em 1 (11%), desvio de marcha em 2 (22%) e alargamento de base em 1 (11%).

À prova calórica, 4 indivíduos referiram tonturas (44%).

Os valores da dosagem sérica de Zinco e Magnésio foram comparados aos valores considerados normais. A comparação dos valores revela que há significância estatística tanto para o Zinco como para o Magnésio.

A calibração foi regular em todos os testes.

Comparando-se os grupos nota-se que houve diferença estatisticamente significativa no valor da calibração, na velocidade para a esquerda e na precisão para a direita e para a esquerda.

O nistagmo espontâneo esteve ausente em todos os testes em ambos os grupos.

Nenhum dos indivíduos de ambos os grupos apresentou nistagmo semiespontâneo.

Comparando-se os grupos nota-se que houve diferença estatisticamente significativa na latência do movimento sacádico horizontal para a esquerda e na precisão para a direita e esquerda e na latência do sacádico vertical para cima.

Dos 9 indivíduos do grupo experimental, 4 (44,4%) apresentaram rastreo tipo I, 3 (33,3%) apresentaram rastreo tipo II e 2 (22,2%) apresentaram rastreo tipo III.

Para o grupo controle a análise qualitativa do rastreo pendular não foi feita.

Comparando-se os valores de ambos os grupos, verifica-se que há diferença estatisticamente significativa no ganho para a direita e para a esquerda.

Todas as respostas horizontais foram simétricas. Um indivíduo apresentou respostas verticais assimétricas.

A comparação entre os grupos mostra que há diferença estatisticamente significativa para velocidade e ganho do nistagmo optocinético horizontal.

À exceção de 1 indivíduo portador de otite média crônica simples bilateral, todos realizaram as provas calóricas. Para manter a uniformidade da metodologia, preferiu-se não submeter o referido indivíduo à prova calórica com ar.

Um indivíduo apresentou hiporreflexia bilateral.

Em todas as provas, obteve-se a fixação ocular frente ao estímulo inibitório. Não foi registrada inversão do nistagmo em nenhuma prova.

Os valores da velocidade de aceleração da componente lenta (VACL) frente à estimulação quente da orelha direita variaram de 3,5 a 60 graus/segundo (g/s), com média de 21,02 g/s e desvio-padrão de 20,56. A VACL à estimulação fria da orelha direita variou de 5,3 a 47,1 g/s, com média de 19,08 g/s e desvio-padrão de 15,29. A VACL à estimulação quente da orelha esquerda variou de 4,8 a 79,6 g/s, com média de 20,67 g/s e desvio-padrão de 27,63. A estimulação fria produziu valores de VACL que variaram de 3,8 g/s a 35,8 g/s, com média de 17,9 g/s e desvio-padrão de 10,38.

Não houve significância estatística na comparação entre os grupos nos parâmetros reflectividade e preponderância direcional.

No grupo controle, apenas 1 indivíduo apresentou déficit para a direita, o que não possibilita a aplicação do teste de análise estatística e a comparação entre os grupos.

Não há significância estatística na comparação entre os grupos em relação aos valores de déficit para a esquerda.

## DISCUSSÃO

Embora diversas substâncias possam ser absorvidas ao longo de todo o intestino delgado, cada substância tem um sítio principal de absorção. Quando porções do intestino estão lesadas ou foram ressecadas, em geral as demais porções adaptam-se eficazmente de modo a absorver as substâncias que, em condições normais, teriam sido absorvidas por aquelas porções. Duas exceções a este processo de adaptação são dignas de nota: a cobalamina (vitamina B12) e os sais biliares. Se a porção distal do íleo for ressecada, o indivíduo jamais poderá de novo absorver ativamente tais substâncias<sup>18</sup>.

O uso de antibióticos aminoglicosídeos e a observação pós-operatória em unidade de terapia intensiva são condutas comuns em ressecções intestinais. Todos os indivíduos receberam drogas ototóxicas no trans e no pós-operatório da ressecção intestinal, o que, de acordo com os resultados, não interferiu no funcionamento do sistema vestibular, como será visto detalhadamente adiante.

O magnésio foi dosado juntamente com o zinco por apresentar comportamento semelhante a este em relação à absorção, elevação e redução dos níveis séricos, mas não foi o objeto principal do estudo.

A comparação dos valores séricos de zinco e magnésio entre o grupo experimental e a média da faixa de normalidade pré-estabelecida para estes elementos mostrou diferença significativa, o que consubstancia a ideia de síndrome de má absorção ou doença disabsortiva no grupo experimental.

Cinco indivíduos apresentavam disacusia sensorio-neural bilateral ao exame audiométrico, um apresentava disacusia mista bilateral, um apresentava disacusia condutiva unilateral e um exame foi normal. Um indivíduo não fez audiometria. O predomínio de perdas auditivas de caráter sensorio-neural era esperado em virtude da média de idade da amostra, da alta prevalência de comorbidades cardiovasculares e uso de ototóxicos.

A função vestibular foi estudada através da videonistagmografia pelo fato deste método apresentar vantagens sobre os demais, como maiores sensibilidade e precisão, eliminar artefatos e registrar os movimentos oculares em todas as direções<sup>16,19-20</sup>.

Apesar de a calibração ter sido regular em todos os casos, todos os seus parâmetros (valor, latências, velocidades e precisões) estão alterados, com diferença significativa quanto ao valor, à velocidade para a esquerda e precisão para a direita e esquerda, o que mostra claramente o mau funcionamento de vias neuronais específicas do SNC, fazendo suspeitar, entretanto, que o cerebelo apresenta funcionamento normal. Cabe salientar que, nas síndromes cerebelares, o traçado é caracteristicamente irregular, anárquico.

O teste dos sacádicos avalia a eficiência do controle do SNC sobre os movimentos rápidos dos olhos.

No grupo experimental, os sacádicos apresentaram alterações significativas no que se refere às latências do horizontal para a esquerda e do vertical para cima e à precisão para a direita e esquerda. Cabe salientar que os sacádicos são testados com estímulos de frequência correspondente a um décimo daquela da calibração (0,1 Hz) e, a exemplo desta, encontram-se significativamente alterados, o que demonstra o comprometimento das conexões neurais responsáveis pela interação visão-sistema vestibular no SNC. Topograficamente, o acometimento pode ocorrer desde o córtex até a musculatura extraocular, passando pelo tronco encefálico, cerebelo, núcleos vestibulares e oculomotores.

Houve diferença significativa entre os grupos no que se refere ao ganho do rastreo, tanto para a direita quanto para a esquerda. A média de ganho para os dois lados é inferior ao limite mínimo do normal.

Qualquer ponto da via eferente, partindo do córtex, até os núcleos oculomotores e músculos extraoculares, pode estar comprometido, incluindo a ponte, o mesencéfalo, o cerebelo e os núcleos vestibulares, que são estações intermediárias da via.

Ganho baixo do rastreo pendular pode se dever

ao uso de medicações, distúrbios visuais, desatenção por parte do examinado e doenças do SNC, como lesões difusas cerebelares, de tronco encefálico e gânglios basais podem alterar o rastreo bilateralmente. Alterações unilaterais (ipsilaterais) são vistas nas lesões de tronco e ângulo ponto-cerebelar<sup>19</sup>.

Os achados do grupo experimental e a comparação com a população controle permitem suspeitar, uma vez mais, do comprometimento central destes indivíduos, basicamente do sistema oculomotor e persecutório, pois os testes evidenciaram reflexos de rastreo simétricos ou coordenados, porém não proporcionais à excursão do objeto (alvo), ou seja, com ganho baixo.

Houve assimetria de respostas em um teste optocinético vertical e diferença significativa na velocidade e no ganho do optocinético horizontal, o que reforça os achados do rastreo e corrobora as evidências de comprometimento central.

O serviço de Otoneurologia utiliza água na prova calórica por achar este método mais fidedigno que o ar. Por este motivo e para não se fugir da metodologia escolhida, preferiu-se não realizar a prova calórica do indivíduo portador de perfuração timpânica.

A comparação entre os grupos no que se refere à reflectividade e à preponderância direcional não mostrou diferenças significativas. Todos os indivíduos do grupo experimental, à exceção de 1 indivíduo, têm capacidade de responder às provas calóricas da mesma forma que os do grupo controle.

Deduz-se, então, que o funcionamento do labirinto posterior, mais precisamente das células sensoriais ciliadas dos canais semicirculares laterais, dos indivíduos do grupo experimental, é normal. Portanto, o ototóxico não pode ser arrolado como responsável pelas alterações encontradas nas demais provas.

Sabendo-se que as funções do sistema vestibular são alcançadas por um complexo sistema de integração de informações multissensoriais, envolvendo vários reflexos bem definidos<sup>21</sup>, os achados revelam que há comprometimento da conexão entre o SNC, o labirinto e o aparelho ocular. Uma vez que foram encontradas alterações compatíveis com o mau funcionamento de uma ou mais vias neuronais específicas, possivelmente a via vestibulo-oculomotora seja a via em questão, pois consiste numa interação entre os núcleos vestibulares e oculomotores, na altura do tronco encefálico.

Tal comprometimento pode, inclusive, ocorrer no cerebelo, pois os sacádicos, o rastreo e o optocinético evidenciaram alterações compatíveis com acometimento cerebelar, e/ou nos núcleos vestibulares, que exercem controle sobre os reflexos vestibulo-ocular e vestibulo-cerebelar, atuando como um importante centro de integração sensorio-motora e/ou nas demais vias ascendentes, quais sejam, via vestibulo-cerebelar e via vestibulo-cortical,

além do fascículo longitudinal medial, fundamental para a atuação adequada do reflexo vestibulo-ocular<sup>22</sup>.

Sabendo-se que o glutamato e o GABA são, dentre outros, neurotransmissores das terminações vestibulares aferentes e eferentes e das sinapses do nervo vestibular com os núcleos vestibulares<sup>22</sup>, que o zinco tem sido sistematicamente encontrado nas sinapses glutamatérgicas<sup>23</sup>, recentemente chamadas gluzinérgicas ou gluzinsérgicas, devido a essa característica, e que tem papel de modulador da neurotransmissão em sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas<sup>24-26</sup>, seria razoável pensar que ele exista também na via vestibular, podendo atuar nas funções controladoras das respostas oculomotoras. A literatura é bastante escassa a esse respeito.

A detecção de alterações vestibulares centrais nesta população de pacientes com síndrome de má absorção devido à ressecção intestinal extensa faz crer que a deficiência de zinco, em meio aos demais nutrientes que necessitam ser repostos, pode ter repercussão no funcionamento dessa vias, e suscita a elaboração de novos projetos, no sentido de aprofundar esse tipo de investigação.

## CONCLUSÃO

A comparação entre os grupos mostrou diferenças significativas em diversos parâmetros da análise vestibular e chama a atenção para uma possível participação das alterações disabsortivas na origem de lesões vestibulares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frederickson CJ et al. Zinc - containing fiber system in the cochlear nuclei of the rat and mouse; *Hearing Research*. 1998;36:203-12.
2. Danscher G. Histochemical demonstration of heavy metals. A revised version of the sulphide silver method suitable for both light and electromicroscopy. *Histochemistry*. 1981;71:1-16.
3. Frederickson C.J. et al. Quinoline fluorescent method for visualizing and assaying the histochemically - reactive zinc in the brain. *J Neurosci Methods*. 1987;20:91-103.
4. Peters S, Koh J, Choi D.W. Zinc selectively blocks the action of N-Metil-D-Aspartate on cortical neurons. *Science*. 1987;236:589-93.
5. Rubio M.E, Juiz J.M. Chemical anatomy of excitatory endings in the dorsal cochlear nucleus of the rat: differential synaptic distribution of aspartat amins transferase glutamate and vesicular zinc. *J Comp Neurol*. 1998;339:341-58.
6. Gersdorff M. Epreuve de surcharge na sulfate de zinc chez des patients souffrant d'acouphènes associées à une hypozincémie. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belgica*. 1987;41:498-505.
7. Gersdorff M. et al. A clinical correlation between hypozincemia and tinnitus. *Arch Otorhinolaryngol*. 1987;244:190-3.
8. Shambaugh Jr GE. Zinc and presbicusis. *Am J Otolaryngol*. 1985;6:116-7.
9. Yetiser S. et al. The role of zinc in management of tinnitus. *Auris Nasus Larynx*. 2002;29:329-33.
10. Hewett ED, Tashian R.E. Functional diversity conservation and convergence in the evolution of the alfa beta and gama-carbonic anhydrase gen families mol. *Phylogenet Evol*. 1996;5:50-77.
11. Mees K. The structural localization of K dependent sensitive NPase (NaK-ATPase) in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1983;195:277-89.
12. Min X, Yuling F, Zhengzhong G, Jie C, Jianzhong L. Hearing loss and trace elements Fe2 and Zn2 in the perilymph and related specialties. *J Oto Rhino Laryngol*. 1995;57 245-9.
13. Agirdir BV, Bilgen I, Dinc O, Ozcaçlar FF, Turhan M, Oner G. Effect of zin ion on cadmium-induced auditory changes. *Biol Trace Elem Res*. 2002;88:153-63.
14. Botti A.S. Avaliação dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral em Pacientes Portadores de Deficiência Crônica de Zinco por Síndrome do Intestino Curto [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP):Universidade de São Paulo 2001.
15. Person O.C. Avaliação dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral em Portadores de Tinnitus antes e após Tratamento com Administração Sistêmica de Compostos com Zinco [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo 2003.
16. Oliveira AA. Determinação dos parâmetros vestibulares normais à videonistagmografia. [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP):Universidade de São Paulo 2002.
17. Toskes PP. Má absorção. Em: Wingaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC. editores. *Tratado de Medicina Interna*. 19ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan vol. 1: 1992.p.700-13.
18. Caovilla HH, Ganança MM, Munhoz MSL, Silva MLG. Ganança C.F. Etapas da Equilibrimetria. Em: Caovilla HH, Ganança MM, Munhoz MSL, Silva MLG. *Equilibrimetria clínica*. 1ª edição. São Paulo: Atheneu; vol. 1;1999.p.41-114.
19. Murueta F, Rodriguez F. Simplified videonystagmoscopy. *Acta Otorrinolaryngol Esp*. 1998;49(Pt.3):253-8.
20. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF. Anatomia e Fisiologia dos órgãos do equilíbrio. Em: *Tratado de Otorrinolaryngologia*. 1ª edição. São Paulo: Roca; vol.1; 2003.p.421-9.
21. Easley J, Lee A, Fleming E, Frederickson CJ. A selective role for vesicular zinc claring fast neuronal firing. *Soc Neurosci Abstr*. 1995;21:1062-5.
22. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. *Prog Neurobiol*. 1994;42:393-441.
23. Christensen MK, Geneser FA. Distribution of neurons of origin of zinc-containing projections in the amygdala of the rat. *Anat Embryol*. 1995;191(Pt. 3):227-37.
24. Sperk G et al. GABA receptor subunit in the rat hippocampus: Immunocytochemical distribution of 13 subunits. *Neuroscience*. 1997;80:897-1000.