

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 20/11/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Gustavo Leão Castilho

**A eficácia do dicloridrato de Betaistina no tratamento de
adultos com zumbido primário: um estudo clínico placebo
controlado, triplo cego e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Prof.^a Titular Regina Helena Garcia Martins

Botucatu

2022

Gustavo Leão Castilho

**A eficácia do dicloridrato de Betaistina no tratamento de
adultos com zumbido primário: um estudo clínico placebo
controlado, triplo cego e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientadora: Prof.^a Titular Regina Helena Garcia Martins

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Castilho, Gustavo Leão.

A eficácia do dicloridrato de Betaistina no tratamento de adultos com zumbido primário : um estudo clínico placebo controlado, triplo cego e randomizado / Gustavo Leão Castilho. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Regina Helena Garcia Martins
Capes: 40102009

1. Zumbido - Tratamento. 2. Nervo coclear. 3. Ensaios clínicos. 4. Tinnitus. 5. Adulto.

Palavras-chave: Betaistina; Tinnitus; Tratamento; Zumbido.

Gustavo Leão Castilho

A eficácia do dicloridrato de Betaistina no tratamento de adultos com zumbido primário: um estudo clínico placebo controlado, triplo cego e randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional

Presidente e Orientadora: Prof.^a Titular Regina Helena Garcia Martins
Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo
Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

Prof. Titular Paulo Roberto Lazarini
Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Prof. Assoc. Miguel Angelo Hyppolito
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

Dr. Marcel Menon Miyake
Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Botucatu,

Gostaria de dedicar este trabalho

*À minha querida avó, **MARIA DE LOURDES ROSA GARDIN LEÃO**, cujos traços faciais tenho dificuldade em lembrar, mas a serenidade do seu olhar ainda está presente em mim. Sua paciência em entender a minha turbulenta criatividade estabeleceu o vínculo irreversível entre o afeto e o conhecimento, que me fez chegar até aqui. Ela partiu no alvorecer da minha alfabetização, provocando a minha cisma inicial com o aprendizado escolar, responsável por alguns cabelos brancos dos meus pais e da dedicada equipe pedagógica do **Colégio Arquidiocesano La Salle**. Sem dúvida, trocaria qualquer reconhecimento acadêmico pela sensação do seu último abraço. Hoje, encontro o seu carinho na cumplicidade que compartilhamos explorando livros e figuras.*

*Aos meus pais, **EMANUEL** e **HELOISA**, fonte de segurança e amor, que se dispuseram a entender minha necessidade de aprender questionando ideias dogmáticas, mesmo quando desafiavam pilares das suas próprias formações; e, principalmente, ao acolhimento amoroso da minha querida mãe. Espero ter essa sabedoria nos cuidados com a **ANA**, minha linda filha, cujo olhar fornece lembranças profundamente carinhosas, entretanto autênticas, cheias de desafios e necessidades particulares, que me fazem lembrar a necessidade de buscar a tolerância, compreensão e acolhimento.*

*À minha esposa, **VANESSA**, que, com seu amor doce, leve e incondicional, consegue encontrar aconchego e paz em meus momentos difíceis. A sua forma única de ver o mundo me completa, e traçar perspectivas do que eu seria sem ela é impossível.*

*Aos meus queridos irmãos, **ANTONIO**, com a sua admirável capacidade de arregimentar batalhões; **LUCAS**, mestre do carinho e sagacidade social; e **RICARDO**, cuidadoso e meticulosamente criterioso. Tenho imenso orgulho em integrar esse grupo.*

*Ao meu avô **ANTONIO PADOVAN LEÃO**, e o seu sábio uso das palavras em momentos de indecisão, ajudando-me a ter calma e sabedoria nas tormentas da juventude.*

À minha avó **TEREZA SEVERINA CELICE DIAS**, que, como muitas “severinas”, foi um exemplo de perseverança e força.

Ao meu avô **ANTONIO DIAS CASTILHO**, farmacêutico com notável habilidade em lidar com homens e animais — suas lindas passagens ainda me inspiram.

À minha tia e eterna professora particular **YEDDA**, que sabe o quanto foi difícil me ensinar gramática – seus cuidados foram primordiais para a minha formação.

Ao meu tio **CYRO**, companheiro e amigo, homem com uma energia vital indescritível, e à tia **SUZANA**, que me acolheu, ouviu e garantiu um tempero especial nas horas mais oportunas.

Ao **OSMAR**, querido tio, que me acolheu em Paris com o seu amor infinito, mostrou-me as belezas da França, e me ensinou sobre os meus vínculos familiares com esse país.

Ao meu tio **CELSO**, que me ensinou muito sobre a interação humana através do trato com a Natureza, e à tia **CRISTINA**, sempre alegre e amorosa.

Ao companheirismo e compreensão da minha sogra, **LAURA**.

À minha orientadora, **Prof.^a Titular REGINA HELENA GARCIA MARTINS**, por acolher minhas propostas, apoiar minhas ideias e por me guiar com sabedoria nos trajetos desse estudo, que foi tão difícil.

Ao parceiro **Dr. NORIMAR HERNADES DIAS**, que com o seu profundo conhecimento sobre a Otoneurologia me ajudou na produção do protocolo de estudo e na implementação das avaliações clínicas, além de gentilmente compartilhar o banco de dados do seu Ambulatório.

Ao colega **Dr. EMANUEL CELICE CASTILHO**, ainda não encontrei médico tão comprometido com a sua equipe, e com uma habilidade ímpar de ser eficiente em situações críticas. É muito gratificante viver esses momentos com ele.

Aos Professores Associados **SILKE ANNA TERESA WEBER** e **JOSÉ VICENTE TAGLIARINI**, pelo acolhimento na minha chegada ao Departamento, e a todos os residentes com os quais convivi e espero ter contribuído.

Às fonoaudiólogas **GEORGEA ESPINDOLA RIBEIRO**, **DANIELA POLO CAMARGO DA SILVA** e **MARISA PORTES FIORAVANTE**, amigas e companheiras nesta e outras jornadas.

Ao **CARLOS ALBERTO CASTANHO VIERA**, meu professor de química no ensino médio e atual farmacêutico da UPECLIN— o estudo seria impossível sem a sua qualidade técnica.

Aos amigos **MARCEL MENON MIYAKI** e **THIAGO BOSCO MENDES**, que enriqueceram meus conhecimentos sobre metodologia e rigor científicos.

À **SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO**, minha escola. Sua histórica filantropia confere à bela arquitetura neogótica de seus corredores um ambiente particular para uma formação médica dentro da complexidade social do nosso país. Deixo os meus especiais agradecimentos ao **Prof. Dr. JOSÉ EDUARDO LUTAIF DOLCI** e **Prof. Dr. PAULO ROBERTO LAZARINI**, com os quais aprendi muito nos anos de residência, e à toda equipe do hospital.

À Prof.^a Dra. CLAUDIA ALESSANDRA ECKLEY e DR. MARCO ANTONIO ANJOS CORVO, meus tutores na iniciação científica.

A todos os funcionários do Setor Otorrinolaringologia, do CERDAC e da UPECLIN da UNESP - Botucatu pela assistência e apoio. A todos os funcionários da Pós-Graduação pela disponibilidade e assistência em todas as etapas desta trajetória.

A todos os participantes deste estudo pela disposição e colaboração.

“Não te dei face, nem lugar que te seja próprio, nem dom algum que te faça particular, ó Adão, a fim de que tua face, teu lugar e teus dons, tu os desveles, conquistes e possuas por ti mesmo. Natureza definida de outras espécies em leis por mim estabelecidas. Mas tu, a que nenhum confim delimita, por teu próprio arbítrio, entre as mãos daquele que te colocou, tu te defines a ti mesmo. Te pus no mundo, a fim de que possas melhor contemplar o que contém o mundo. Não te fiz celeste nem terrestre, mortal ou imortal, a fim de que tu mesmo, livremente à maneira de bom pintor ou de um hábil escultor, descubras tua própria forma...”

Pico della Mirandola, Oratio de hominis dignitate

Castilho GL. A eficácia do dicloridrato de Betaistina no tratamento de adultos com zumbido primário: um estudo clínico placebo controlado, triplo cego e randomizado [tese]. Botucatu. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2022.

O dicloridrato de Betaistina pode melhorar o zumbido, atuando na otimização do fluxo sanguíneo coclear e das funções auditivas centrais. Ele é um tratamento seguro, de baixo custo, amplamente utilizado, para o qual faltam estudos sobre a sua eficácia no tratamento do zumbido primário. **Objetivo:** testar a eficácia da Betaistina no tratamento de adultos com zumbido primário. **Casuística e Métodos:** ensaio clínico, randomizado (1:1), controlado por placebo, realizado entre 1 de novembro de 2018 e 4 de julho de 2021. A intervenção foi a Betaistina 24 mg a cada 12 horas ou um placebo correspondente, ambos por 90 dias. O desfecho primário foi o Tinnitus Handicap Inventory (THI) e os secundários foram o Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) e uma pergunta aos participantes "Sim" ou "Não" sobre a percepção de melhora dos sintomas. **Resultados:** o recrutamento selecionou 284 participantes; destes, 62 foram randomizados entre os 2 grupos de estudo (Grupo Betaistina n=31; grupo placebo n=31); a idade dos participantes foi de mediana (IQ) 54 (48 a 60) anos, com número equilibrado de homens e mulheres. Não houve diferença na evolução THI após o tratamento entre os grupos de estudo (diferença mediana, -2 pontos; IC 95%, -8 a 6 pontos); o THI após a intervenção foi de mediana (IQ) 4 (-4 a 14) pontos mais baixos no grupo Betaistina, e de mediana (IQ) 2 (-6 a 10) no grupo placebo. **Conclusão:** o dicloridrato de Betaistina mostrou-se ineficaz no tratamento do zumbido primário em adultos.

Palavras-chave: Betaistina; Tinnitus; Tratamento; Zumbido...

Castilho GL. The Efficacy of Betahistine Dihydrochloride in the Treatment of Primary Tinnitus: A Randomized Clinical Trial [Ph.D. thesis]. Botucatu: Medical School, São Paulo State University; 2022.

Objective: To evaluate the efficacy of Betahistine dihydrochloride in the treatment of primary tinnitus in adults. **Study Design:** Clinical, randomized, placebo-controlled, triple-blind trial. **Setting:** The otolaryngology clinic in a tertiary care hospital. **Methods:** The trial was performed between November 1, 2018, and July 4, 2021. Participants were randomly assigned (1:1) to either study group (betahistine or placebo). The intervention was 24 mg of oral betahistine taken every 12 hours for 90 days, and a matched placebo for the control group. The primary endpoint was the comparison of Tinnitus Handicap Inventory (THI) before and after the intervention. The secondary endpoints were the Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) and a question asking the participants their perception of improvement. The missing data was handled using the multiple imputation method. **Results:** We recruited 284 participants, of these 62 were randomized after exclusion between the 2 study groups (betahistine (n=31), placebo (n=31)). The median age (IQR) was 54 (48 to 60) years, with a balanced number of men and women. There was insignificant difference in Tinnitus Handicap Inventory (THI) change after treatment between the study groups (median difference of -2 points; 95% CI, -8 to 6 points); the Tinnitus Handicap Inventory (THI) after intervention was a median (IQR) of 4 (-4 to 14) lower in the betahistine group, and a median (IQR) of 2 (-6 to 10) lower in the placebo group. **Conclusion:** Betahistine dihydrochloride is ineffective in the treatment of primary tinnitus in adults.

Keywords: Betahistine; Tinnitus; Treatment.

Tabela 1	Distribuição dos participantes excluídos (222).....	40
Tabela 2	Características demográficas e THI dos 62 Participantes (31 placebo e 31 Betaistina).....	42
Tabela 3	Característica demográfica e THI dos 57 Participantes (30 placebo e 27 Betaistina).....	43
Tabela 4	Características demográficas restantes e graduação do THI dos 62 participantes (31 placebo e 31 Betaistina).....	44
Tabela 5	Comparação da Variação do THI Antes e Depois da Intervenção, CGI-I, Pergunta Aberta e Efeito Colateral entre Grupos Placebo e Betaistina.....	45
Tabela 6	Comparação da Variação do THI Antes e Depois da Intervenção por Protocolo, CGI-I, Pergunta Aberta e Efeito Colateral entre Grupos Placebo e Betaistina.....	48

Figura 1	Unidade específica para a realização de pesquisa clínica, a Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN).....	20
Figura 2	Lista de randomização; codificação da identificação dos grupos na lista e na caixa contendo a intervenção.....	24
Figura 3	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i> (THI).....	26
Figura 4	Divulgação do recrutamento de participantes nas redes sociais e rádio.....	29
Figura 5	Envelopes opacos lacrados para o controle da alocação dos grupos.....	31
Figura 6	Estratégia de randomização e controle do sigilo dos grupos....	31
Figura 7	Escore THI anexado no prontuário eletrônico.....	34
Figura 8	Fluxograma de inclusão, alocação, seguimento e análise dos participantes.....	39
Figura 9	Gráfico <i>Box e Whisker Plot</i> da variação do THI.....	46
Figura 10	Gráfico de Barras da distribuição do <i>Clinical Global Impression Improvement</i> (CGI-I).....	46
Figura 11	Modelo de regressão.....	48

THI	<i>Tinnitus handicap inventory</i>
CGI-I	<i>Clinical global impression improvement</i>
IQ	Intervalo interquartil
IC	Intervalo de confiança
No	Número
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
TC	Tomografia Computadorizada
UPECLIN	Unidade de Pesquisa Clínica
PVC	<i>Polyvinyl chloride</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
COVID 19	<i>Coronavírus disease 2019</i>

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Diagnóstico.....	13
1.2 Etiologia e Fisiopatologia.....	14
1.3 Tratamento.....	15
1.4 Dicloridrato de Betaistina.....	17
2 OBJETIVOS.....	18
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
3.1 Desenho do estudo.....	19
3.2 Características do centro de pesquisa.....	20
3.3 Critérios de eleição.....	21
3.4 Grupos de estudo: grupo Betaistina (intervenção) e grupo placebo (controle)..	23
3.5 Variáveis.....	24
3.6 Tamanho da amostra.....	28
3.7 Recrutamento.....	28
3.8 Randomização, controle da alocação e triplo cego.....	29
3.9 Coleta de dados.....	32
3.10 Análises estatísticas.....	35
3.11 Monitorização do estudo.....	36
4 RESULTADOS.....	39
4.1 Características de base.....	41
4.2 Desfechos.....	44
4.3 Análises auxiliares.....	47
4.4 Efeito colateral.....	47
5 DISCUSSÃO.....	49
6 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	56

1 INTRODUÇÃO

O zumbido é a percepção de som sem um estímulo sonoro externo correspondente, que pode ser percebido em ambos os ouvidos, ou em algum lugar da cabeça. Manifesta-se de forma equilibrada entre os sexos, 53% mulheres e 47% homens (Baguley *et al.*, 2013), e tem uma prevalência variável de 5,1 a 42,7% na população geral (Oiticica e Bittar, 2015; McCormack *et al.*, 2016).

Em até 40%, o zumbido é idiopático, e em cerca de 20% dos casos os participantes desenvolvem problemas como ansiedade, insônia e depressão (McFerran *et al.*, 2019). Ele é mais comum em adultos, tende a aumentar com o envelhecimento e está associado a perdas auditivas em até 90% (Oiticica e Bittar, 2015).

A sua classificação é variável, podendo ser: subjetivo (audível apenas pelo indivíduo afetado), ou objetivo (audível também pelo examinador); pulsátil (normalmente secundário às condições clínicas e cardiovasculares); agudo (curso dos sintomas menor que seis meses), ou crônico (mais de três meses de sintomas); primário (idiopático, associado ou não à surdez neurossensorial), ou secundário (secundário a uma causa específica) (Tunkel *et al.*, 2014; McCormack *et al.*, 2016).

1.1 Diagnóstico

Para a confirmação diagnóstica do zumbido, não existem testes específicos. A história clínica deve ser valorizada, especialmente os antecedentes audiológicos e vestibulares. Questionários validados para a história clínica direcionada (Hall *et al.*, 2015), mensuração da qualidade de vida e do padrão psicológico são recomendados

para a caracterização do quadro. Além deles, escores para a quantificação objetiva dos sintomas ajudam a sistematizar o diagnóstico e a evolução clínica (Hall *et al.*, 2015).

Dentre os exames complementares, há a audiometria tonal limiar, imitanciometria acústica, Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética de orelha interna, e angio TC, em casos selecionados.

1.2 Etiologia e fisiopatologia

A origem do zumbido é multifatorial, destacando-se as seguintes causas: otológicas (perdas auditivas, Doença de Ménière, schwannoma do acústico, etc.); neurológicas (migrânea, esclerose múltipla, epilepsia, etc.); cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, malformações arteriovenosas, etc.); reumatológicas (doença imunomediada da orelha interna, lupus eritematoso sistêmico, etc.); metabólicas (diabetes, hiperinsulinemia, etc.); psicológicas (ansiedade, depressão, etc.); medicamentosa (aminoglicosídeos, diuréticos de alça, etc.); e idiopáticas (sem causa definida) (Langguth *et al.*, 2013; Makar, 2021).

A compreensão exata da sua fisiopatologia ainda é limitada, principalmente pelas etiologias diversas, manifestações heterogêneas e ausência de uma classificação consensual (Baguley *et al.*, 2013). Entretanto, as teorias sobre o assunto convergem em interpretar a lesão do sistema auditivo periférico como a promotora de um efeito cascata das vias auditivas centrais. Este efeito seria o causador do zumbido contínuo (Wegner *et al.*, 2018).

Portanto, as causas mencionadas anteriormente determinariam uma lesão no sistema auditivo periférico – seja por um dano direto nas células ciliadas do órgão de Corti ou por um desequilíbrio do sistema endolinfático. Esta disfunção diminuiria a

atividade inibitória da cóclea sobre os impulsos neurais (“discordant damaged theory”), gerando a hiperexcitabilidade central descrita por Jastreboff (1990). Com isso, o córtex auditivo primário se adaptaria através de um aumento anormal da sincronia dos seus impulsos neurais em áreas periféricas ao mapa de tonotopia (“maladaptive neuroplastic response”) descrito por Mühlnickel *et al.* (1998). E a percepção consciente do zumbido seguiria o modelo de reorganização somatossensorial associada ao córtex pré-frontal e sistema límbico (semelhante ao que ocorreria na amputação de um membro) descrito por Ridder *et al.* (2011).

A alta incidência do zumbido entre os pacientes com deficiência auditiva sensorioneural foi interpretada por Esmaili e Renton (2018) como um sintoma da perda funcional coclear na topografia dos sons agudos.

1.3 Tratamento

Um dos fundamentos para o tratamento do zumbido está no controle da doenças de base. Entretanto, esta estratégia é ineficiente para uma grande parcela da população que não apresenta uma etiologia definida (zumbido primário). Nestas situações, os tratamentos propostos seriam: terapia cognitiva comportamental, aparelhos de amplificação sonora, treinamento acústico, mascaramento, implante coclear e medicamentos (Betaistina, ginkgo biloba, antagonistas do glutamato, antidepressivos, melatonina, alprazolam, sulpirida, nortriptilina) (Espinosa-Sánchez *et al.*, 2014; Landry *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021).

Pichora-Fuller *et al.* (2013) avaliaram 9.725 publicações relacionadas ao tratamento do zumbido entre 1970 e 2020, resultando na seleção de 52 estudos. Dentre eles, 17 avaliaram terapia farmacológica ou suplemento alimentar, dos quais, cinco

avaliaram drogas antidepressivas *versus* placebo (sertralina, paroxetina, trazodona e nortriptilina), cinco investigaram drogas neurotransmissoras (gabapentina, baclofeno, alprazolam e acamprosato), três estudos investigaram metilprednisolona e vardenafil de anxietate e quatro avaliaram suplementos alimentares (ginkgo biloba, zinco, *honeybee larvae*). Outras intervenções estudadas foram: estimulação magnética transcraniana, laserterapia, acupuntura, neuromodulação acústica, aparelho auditivo, terapia comportamental cognitiva e intervenção psicológica. Os autores observaram evidência fraca para terapia cognitivo-comportamental e para o tratamento com neurotransmissores; e evidências insuficientes no tratamento com antidepressivos, outros fármacos, suplementos alimentares, neuroestimulação acústica e terapias sonoras.

Como visto, os estudos ainda são insuficientes para embasar a escolha de um tratamento que seja efetivo entre todas estas alternativas, e a produção científica não é animadora. McFerran *et al.* (2019) evidenciaram o baixo número de publicações em 2017, chegando a ser 40 vezes menor que aqueles para condições semelhantes, como a depressão. Este estudo também ressalta outro ponto crítico na busca por uma solução, o conflito de perspectivas entre pesquisadores e pacientes, culminando em um grau de insatisfação de até 83%. Com isso, o uso empírico de medicações continua sendo uma das principais escolhas dos pacientes em busca de cura (McFerran *et al.*, 2018).

Portanto, além do desenvolvimento de alternativas terapêuticas, as substâncias já usadas empiricamente para o zumbido precisam ser melhor exploradas cientificamente. O acervo de revisões sistemáticas da Cochrane é uma demonstração da carência de estudos sobre essas intervenções (Betaistina, zinco, anticonvulsivantes, ginkgo biloba e antidepressivos), não ultrapassando 22 ensaios clínicos, que, por sua vez, são pouco conclusivos.

1.4 Dicloridrato de Betaistina

A Betaistina foi registrada para o uso clínico em 1968, pelo seu efeito em receptores histamínicos: agonista parcial sobre os receptores H_1 (orelha interna), e antagonista sobre os receptores H_3 (tecido neuronal) (Wegner *et al.*, 2018). Este mecanismo de ação teria repercussões tanto na recuperação coclear, através da otimização do fluxo sanguíneo da orelha interna (Martínez, 1972); como no controle central, através da modulação dos impulsos neurais e efeitos cognitivos (Pathy *et al.*, 1977; Unemoto *et al.*, 1982; Dziadziola *et al.*, 1999; Barak *et al.*, 2008).

Inicialmente indicada para a Doença de Ménière, a Betaistina apresentou um aumento progressivo do seu uso empírico no tratamento do zumbido primário; provavelmente pela sua farmacocinética condizente com a fisiopatologia do zumbido, acessibilidade e efeitos colaterais bem registrados (Tyler *et al.*, 2012; McFerran *et al.*, 2018). Nos dados sobre o Reino Unido apresentados por McFerran *et al.* (2018) a Betaistina foi uma das principais medicações utilizadas na atenção primária para o zumbido, atrás apenas dos antidepressivos, sendo a mais utilizada na atenção secundária (quando prescrita por otorrinolaringologistas).

Entretanto, apesar da representatividade do uso da Betaistina, em uma recente revisão sistemática sobre o assunto (Wegner *et al.*, 2018) apenas cinco ensaios clínicos foram selecionáveis (303 a 305 participantes); e todos apresentaram importantes falhas metodológicas. Portanto, essa escassez de publicações corrobora a emergente necessidade de estudos rigorosos sobre essa medicação já amplamente utilizada para o zumbido primário; uma condição clínica relevante, com repercussões incapacitantes e sem tratamento efetivo determinado.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo clínico randomizado demonstraram a ineficácia da Betaistina no tratamento de adultos com zumbido primário.

REFERÊNCIAS

Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M, et al. Efficacy and Safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED Trial). *BMJ*. 2016;352:h6816. doi: 10.1136/bmj.h6816.

Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013;382(9904):1600-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60142-7.

Barak N. Betahistine: what's new on the agenda? *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(5):795-804. doi: 10.1517/13543784.17.5.795.

Beriat GK, Kocatürk S, Demirdağ M, Karadağ D, Doğan H. Comparison of efficacy of different treatment methods in the treatment of idiopathic tinnitus.

Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.

Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(3):400-5. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70283-4.

Esmaili AA, Renton J. 2018. A review of tinnitus. *Aust J Gen Pract* . 2018;47(4):205-208. doi: 10.31128/AJGP-12-17-4420.

Espinosa-Sánchez JM, Heitzmann-Hernández T, López-Escámez JA. Tratamiento farmacológico de los acúfenos: mucho ruido y pocas nueces [Pharmacotherapy for tinnitus: much ado about nothing]. *Rev Neurol*. 2014;59(4):164-74.

Ferreira PEA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FCA, Ganança FF. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português Brasileiro. *Pró-Fono Rev Atual Cient*. 2005;17(3):303-10. doi.org/10.1590/S0104-56872005000300004.

- Ganança MM, Caovilla HH, Gazzola JM, Ganança CF, Ganança FF. Betahistine in the treatment of tinnitus in patients with vestibular disorders. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(4):499-503. doi: 10.1590/S1808-86942011000400014.
- Gupta A, Monsell EM. Which patients with asymmetric sensorineural hearing loss should undergo imaging? *Laryngoscope*. 2018;128(9):1990-1. doi: 10.1002/lary.27118.
- Hall DA. Designing clinical trials for assessing the effectiveness of interventions for tinnitus. *Trends Hear*. 2017; 21:23312165177331216517736689. doi: 10.1177/217.
- Hall DA, Haider H, Kikidis D, Mielczarek M, Mazurek B, Szczeppek AJ, et al. Toward a global consensus on outcome measures for clinical trials in tinnitus: report from the First International Meeting of the COMiT Initiative, November 14, 2014, Amsterdam, the Netherlands. *Trends Hear*. 2015;19:2331216515580272. doi: 10.1177/2331216515580272.
- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*. 1990;8(4):221-54. doi: 10.1016/0168-0102(90)90031-9.
- Landry EC, Sandoval XCR, Simeone CN, Tidball G, Lea J, Westerberg BD. Systematic review and network meta-analysis of Cognitive and/or Behavioral Therapies (CBT) for tinnitus. *Otol Neurotol*. 2020;41(2):153-66. doi: 10.1097/MAO.0000000000002472.
- Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):920-30. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- Liu H, Zhang J, Yang S, Wang X, Zhang W, Li J, et al. Efficacy of sound therapy interventions for tinnitus management: a protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27509. doi: 10.1097/MD.00000000000027509.
- McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res*. 2016;337:70-9. doi: 10.1016/j.heares.2016.05.009.

McFerran D, Hoare DJ, Carr S, Ray J, Stockdale D. Tinnitus services in the United Kingdom: a survey of patient experiences. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):110. doi: 10.1186/s12913-018-2914-3.

McFerran DJ, Stockdale D, Holme R, Large CH, Baguley DM. Why is there no cure for tinnitus? *Front Neurosci.* 2019;13:802. doi: 10.3389/fnins.2019.00802.

Makar SK. Etiology and pathophysiology of tinnitus - A systematic review. *Int Tinnitus J.* 2021;25(1):76-86. doi: 10.5935/0946-5448.2021001.

Martinez DM. The effect of Serc (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1972;305:29-47. doi: 10.3109/00016487209122697.

Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(17):10340-3. doi: 10.1073/pnas.95.17.10340.

Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(2):143-8. doi: 10.1001/archotol.1996.01890140029007.

Oiticica J, Bittar RS. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(2):167-76. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.12.004.

Orhan I, Aydın S, Altın G, Yılmaz F. [An efficacy comparison of Betahistin, Trimetazidine and Ginkgo Biloba Extract in patients with tinnitus]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2013;23(3):143-7. doi: 10.5606/kbbihtisas.2013.03064.

Pathy J, Menon G, Reynolds A, Van Strik R. Betahistine hydrochloride (Serc) in cerebrovascular disease a placebo- controlled study. *Age Ageing.* 1977;6(3):179-84. doi: 10.1093/ageing/6.3.179.

Pichora-Fuller MK, Santaguida P, Hammill A, Oremus M, Westerberg B, Ali U, et al. Evaluation and treatment of tinnitus: comparative effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. (Report No.: 13-EHC110-EF).

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(20):8075-80. doi: 10.1073/pnas.1018466108.

Sereda M, McFerran D, Axon E, Baguley DM, Hall DA, Potgieter I, et al. A process for prioritising systematic reviews in tinnitus. *Int J Audiol*. 2020;59(8):640-6. doi: 10.1080/14992027.2020.1733677.

Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER Jr, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(2 Suppl):S1-40. doi: 10.1177/0194599814545325.

Tyler RS. Patient preferences and willingness to pay for tinnitus treatments. *J Am Acad Audiol*. 2012;23(2):115-25. doi: 10.3766/jaaa.23.2.6.

Unemoto H, Sasa M, Takaori S, Ito J, Matsuoka I. Inhibitory effect of betahistine on polysynaptic neurons in the lateral vestibular nucleus. *Arch Otorhinolaryngol*. 1982;236(3):229-36. doi: 10.1007/BF00454214.

Van Esch B, van der Zaag-Loonen H, Bruintjes T, van Benthem PP. Betahistine in Ménière's disease or syndrome: a systematic review. *Audiol Neurotol*. 2022;27(1):1-33. doi: 10.1159/000515821.

Wegner I, Hall DA, Smit AL, McFerran D, Stegeman I. Betahistine for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013093. doi: 10.1002/14651858.CD013093.pub2.

Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Aazevedo A, Rates M, Coelho C, et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(2):282-7. doi: 10.1177/0194599811403882.