



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. Ensaio clínico. 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.

LISTA DE TABELAS

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>Coronavirus 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.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi testar a Betaistina como tratamento para o zumbido primário em um ensaio clínico randomizado triplo cego.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo intervencionista, placebo controlado, dois braços paralelos, triplo cego e randomizado desenvolvido entre 1º de novembro de 2018 e 4 de julho de 2021.

População alvo = adultos com queixa de zumbido por mais de seis meses, sem etiologia definida.

População acessível = participantes de 18 a 70 anos que procurarem a assistência médica primária, secundária ou terciária da rede de assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HCFMB) ou responderem ao recrutamento, por queixa de zumbido por seis meses ou mais, sem etiologia definida.

População do estudo = participantes da população acessível que corresponderem aos critérios de eleição para o estudo e consentirem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Este estudo utilizou a classificação determinada de Tunkel *et al.* (2014) para o zumbido, sendo classificado como primário. A caracterização mais detalhada ficou reservada para os critérios de eleição (Tunkel *et al.*, 2014).

Registros do estudo: CAAE: 96213818.2.0000.5411; EnsaioClinicos.gov.br, RBR-3yd3rg; UTN: U1111-1211-6403

3.2 Características do centro de pesquisa

O estudo foi realizado na Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN) (Figura 1) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), UNESP, o qual, junto à sua rede de assistência primária e secundária, abrange o atendimento de cerca de 2 milhões de pessoas inseridas em 68 municípios da região. Também contou com uma estrutura de recursos humanos capacitada para a avaliação e orientação, formada por médicos otorrinolaringologistas e fonoaudiólogos. Além disso, o estudo contou com o auxílio da Tecnologia de Informação (TI) do Centro de Informática Médica (CIMED) do HCFMB, que controla o uso do software de prontuário eletrônico do SOUL MV[®], e do setor de bioestatística. Com isso, todas as informações de atendimento foram armazenadas em um único local de maneira sistemática, monitorado regularmente, facilitando a administração dos dados do estudo.

Figura 1 - Unidade específica para a realização de pesquisa clínica, a Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN)



3.3 Critérios de eleição

Os critérios de eleição foram escolhidos para garantir validade interna e a segurança do estudo. Foram aceitos os participantes com hipotireoidismo e dislipidemia, controlados com os respectivos tratamentos clínicos (reposição de hormônio tireoidiano e estatinas), participantes com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) em tratamento e estabilizada (pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg), e com Diabetes Mellitus em tratamento com hemoglobina glicada menor ou igual a 7%.

A presença perda auditiva sensorineural leve foi permitida; entretanto, o uso de aparelhos de amplificação sonora foi excluído devido a possíveis vieses. A faixa auditiva escolhida foi estreita e com um menor impacto na comunicação oral, permitindo formar uma amostra homogênea e incluir participantes sem interesse pelo uso de aparelhos auditivos. O serviço público de reabilitação auditiva foi oferecido para todos os participantes com perda auditiva.

Os participantes com doenças psiquiátricas foram incluídos pela representatividade desta condição na população alvo do estudo. Entretanto, foram incluídas apenas condições leves, com tratamento estável há mais de 6 meses e sem perspectiva de modificação durante o estudo. Essas informações foram fornecidas pelo psiquiatra responsável e ambos, participantes e médico, comprometeram-se a informar os parâmetros da evolução para o controle do estudo. Se houvesse alguma piora clínica ou modificação do tratamento, a intervenção seria interrompida.

- **Critério de Inclusão**

- Adultos de 18 a 70 anos.
- Ambos os sexos.

- Zumbido por seis meses ou mais.
- *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) superior ou igual a dezoito (18).
- **Critério de exclusão**
 - Incapacidade de responder aos questionários.
 - Perda auditiva neurossensorial superior a 40 dBNA até 3.000 Hz, ou uso de aparelho auditivo.
 - Perda auditiva de característica condutiva ou mista.
 - Curva timpanométrica do tipo B ou C.
 - Zumbido unilateral e/ou audiometria tonal liminar assimétrica, se a diferença da média nas frequências altas (1-4k HZ) for acima de 20dBNA e/ou sintomas vestibulares, diminuição no limiar de reconhecimento da fala e ausência de reflexo do músculo do estapédio (Gupta e Monsell, 2018).
 - Perda auditiva unilateral sem Ressonância Nuclear Magnética de ângulo ponto-cerebelar.
 - Zumbido Pulsátil.
 - Doença de Ménière.
 - Participantes com úlcera gástrica, asma, feocromocitoma e hipersensibilidade ao uso do dicloridrato de Betaistina.
 - Uso de medicação para o tratamento do zumbido nos últimos seis meses.
 - Participantes com limitação, sensação de crepitação ou som de estalo ao abrir a boca, dor facial, mandibular ou em conduto auditivo externo.
 - Doenças metabólicas e transtornos psiquiátricos sem controle clínico.
 - Diabetes Mellitus com hemoglobina glicada maior que 7%.

- Doenças neurodegenerativas.
- Doenças reumáticas e autoimunes.
- Gravidez e amamentação.

3.4 Grupos de estudo: grupo Betaistina (intervenção) e grupo placebo (controle)

O grupo da intervenção recebeu o dicloridrato de Betaistina 24 mg a 12/12 h por 90 dias, e o grupo controle recebeu o placebo idêntico à medicação, com a mesma posologia. Este esquema de tratamento foi escolhido por ser o mais usado em estudos científicos envolvendo o zumbido. A medicação e o placebo foram fabricados e fornecidos pelo Eurofarma Laboratórios S.A., garantindo a padronização de suas características (Figura 2).

Os participantes respeitaram um período de seis meses sem o uso de qualquer medicação para o zumbido antes de iniciarem a intervenção. As medicações utilizadas rotineiramente tiveram que respeitar os critérios de eleição.

O dicloridrato de Betaistina está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), número 154230235.

O profissional responsável pela distribuição das medicações foi o farmacêutico da UPECLIN. Ele seguiu estritamente a ordem da lista de randomização, na qual a identificação dos grupos esteve protegida por uma codificação (Figura 2).

Foi programado o fornecimento do tratamento completo, com a mesma posologia utilizada para o grupo controle em caso de eficácia da medicação testada.

Figura 2 - Ordem dos 15 primeiros participantes na lista de randomização; codificação da identificação dos grupos na lista e na caixa, contendo a intervenção (número acima da data de validade 06/2020); caixas idênticas

Nº PACIENTE	Nº ALEATÓRIO			
1	0888	DICLORHIDRATO DE BETAHISTINA 24 MG / PLACEBO	DICLORHIDRATO DE BETAHISTINA 24 MG / PLACEBO	DICLORHIDRATO DE BETAHISTINA 24 MG / PLACEBO
2	5701	Forma Farmacêutica: comprimidos / uso oral	Forma Farmacêutica: comprimidos / uso oral	Forma Farmacêutica: comprimidos / uso oral
3	7032	Contém: 45 comprimidos	Contém: 45 comprimidos	Contém: 45 comprimidos
4	7959	Código de randomização	Código de randomização	Código de randomização
5	7059	0507	6086	9141
6	4690	Validade	Validade	Validade
7	4851	06/2020	06/2020	06/2020
8	5432	Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).	Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).	Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
9	7561	Fabricante: Eurlafarma Laboratórios S.A. Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 Itapevi-SP Telefone: 0800 704 3876	Fabricante: Eurlafarma Laboratórios S.A. Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 Itapevi-SP Telefone: 0800 704 3876	Fabricante: Eurlafarma Laboratórios S.A. Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 Itapevi-SP Telefone: 0800 704 3876
10	3789	MANTER FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. ATENÇÃO! Produto destinado exclusivamente à pesquisa clínica. Este produto não deve ser comercializado.	MANTER FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. ATENÇÃO! Produto destinado exclusivamente à pesquisa clínica. Este produto não deve ser comercializado.	MANTER FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. ATENÇÃO! Produto destinado exclusivamente à pesquisa clínica. Este produto não deve ser comercializado.
11	2612			
12	6978			
13	0435			
14	5040			
15	2621			

3.5 Variáveis

As variáveis usadas como desfecho foram escolhidas com base nas recomendações da *Tinnitus Research Initiative*, entidade encarregada em padronizar os estudos clínicos sobre o zumbido (Hall *et al.*, 2015). O responsável pela mensuração dos desfechos foi o pesquisador principal do estudo.

- **Desfecho primário**

TINNITUS HANDICAP INVENTORY (THI) (Figura 3): questionário para mensuração do impacto do zumbido e de sua evolução. Trata-se de 25 questões com três possíveis respostas (sim, às vezes e não), com valores de 4, 2 e 0, respectivamente, resultando num escore de 0 a 100 (Newman *et al.*, 1996). Quanto maior o escore, maior o impacto do zumbido. Além disso, os resultados podem ser separados em subgrupos de perguntas: funcional, emocional e catastrófico; e por intensidade do resultado: leve, moderado, severo e catastrófico (Figura 3) (Ferreira *et al.*, 2005).

O THI foi escolhido para desfecho primário por ter sido amplamente testado e ser o escore validado para o maior número de idiomas (Hall *et al.*, 2015). Além disso, permite um cálculo preciso do tamanho da amostra.

O THI foi aplicado em dois momentos: o primeiro, durante o processo de inscrição, imediatamente antes do início da intervenção (consulta I); o segundo, durante a última avaliação, após 90 dias da intervenção, junto às medidas de desfecho secundário, controle de aderência e efeitos colaterais (consulta II).

Figura 3 - Tinnitus Handicap Inventory (THI)

PERGUNTAS		RESPOSTAS		
		SIM (4)	NÃO (0)	ÀS VEZES (2)
Funcional	1. Devido ao seu zumbido é difícil se concentrar?			
Funcional	2. O volume do seu zumbido faz com que seja difícil escutar as pessoas?			
Emocional	3. O seu zumbido deixa você nervoso?			
Funcional	4. O seu zumbido deixa você confuso?			
Catastrófico	5. Devido ao seu zumbido, você se sente desesperado?			
Emocional	6. Você se queixa muito do seu zumbido?			
Funcional	7. Devido ao seu zumbido, você tem dificuldade de pegar no sono à noite?			
Catastrófico	8. Você sente como se não pudesse se livrar do seu zumbido?			
Funcional	9. O zumbido interfere na sua capacidade de aproveitar atividades sociais (sair pra jantar e ir ao cinema)?			
Emocional	10. Devido ao seu zumbido, você se sente frustrado?			
Catastrófico	11. Devido ao seu zumbido, você pensa que tem uma doença grave?			
Funcional	12. O seu zumbido torna difícil você aproveitar a vida?			
Funcional	13. O seu zumbido interfere nas suas tarefas e no serviço e em casa?			
Emocional	14. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente irritado?			
Funcional	15. Devido ao seu zumbido, você acha difícil ler?			
Emocional	16. O zumbido deixa você chateado?			
Emocional	17. Você sente que o seu zumbido atrapalha o seu relacionamento com a sua família e amigos?			
Funcional	18. Você acha difícil tirar sua atenção do zumbido e se concentrar em outra coisa?			
Catastrófico	19. Você sente que não tem controle sobre o seu zumbido?			
Funcional	20. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente cansado?			
Emocional	21. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente deprimido?			
Emocional	22. O seu zumbido faz com que você se sinta ansioso?			
Catastrófico	23. Você sente que não pode mais suportar o seu zumbido?			
Funcional	24. O seu zumbido piora quando você está estressado?			
Emocional	25. O seu zumbido faz com que você se sinta inseguro?			
Score Total: ____		Funcional: ____	Emocional: ____	Catastrófico: ____

Fonte: (Ferreira *et al.*, 2005)

- ***Desfecho secundário:***

- *Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I)* (Zeman *et al.*, 2011) (Busner e Targum, 2007) e uma questão aberta sobre a impressão de melhora do participante.
- Avaliação e quantificação dos efeitos colaterais, realizada através de uma pergunta aberta.

Ambos os desfechos foram mensurados após o término do tratamento, na última avaliação presencial.

- ***Avaliação Clínica***

- Avaliação Otorrinolaringológica - oroscopia, rinoscopia anterior, rinoscopia posterior e otoscopia.
- Avaliação audiológica - audiometria tonal limiar, com teste de reconhecimento de fala (Interacoustics, modelo AC40 com fones TDH 39) e medida da imitância acústica (Madsen, modelo Zodiac 901).
- Dados demográficos, hábitos e vícios e comorbidades: idade, gênero, orelha afetada, tempo de duração do sintoma, tratamento prévio, tabagismo, doenças psiquiátricas, hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e dislipidemia.
- Questionário sobre o histórico do zumbido, padronizado pela “*Tinnitus Research Initiative*”, validado para o português brasileiro (Hall, 2017).

3.6 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado, *a priori*, com base na mínima diferença clínica de sete pontos e desvio padrão de 14 (Zeman *et al.*, 2011). No entanto, estes valores foram reconsiderados devido ao risco de um recrutamento insuficiente: no início do recrutamento, enfrentamos a inelegibilidade inesperada da maioria dos participantes com zumbido seguidos pelo nosso serviço de otorrinolaringologia. Contudo, a melhora de 10 pontos no THI com um desvio padrão de 13, relacionados ao "CGI-I levemente melhor", foi uma opção conservadora entre a variação de 10 a 20 pontos para a magnitude do efeito no THI usados na literatura (Zeman *et al.*, 2011). Portanto, para o estudo ter um poder de 80%, nível de significância de 0.05 e uma taxa de atrito 10%, o resultado estimado foi de uma população de 62 participantes, sendo 31 para cada grupo.

3.7 Recrutamento

Foi realizado por profissionais da saúde atuantes na assistência médica primária, secundária ou terciária da rede de cobertura do HCFMB, seguindo a rotina do serviço.

Além disso, o estudo teve uma divulgação ampla para o público em geral através da Internet (mensagem breve de orientação nas mídias sociais) e das emissoras de rádio (entrevistas nas principais rádios da região de Botucatu-SP) (Figura 4). Para esses participantes, uma linha de telefone da secretaria do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia esteve disponível para o agendamento da avaliação inicial.

Um escore com os principais critérios de eleição foi desenvolvido no software de prontuário eletrônico do SOUL MV[®] pela equipe de pesquisa e TI, para otimizar o recrutamento. O cálculo determinava automaticamente a inserção no processo de avaliação clínica ou a liberação do participante. A impressão do resultado foi moldada para ser aceita pelo agendamento de todo o hospital, facilitando a retenção dos participantes e preservando a rotina hospitalar.

Figura 4 - Divulgação do recrutamento de participantes nas redes sociais e rádios



3.8 Randomização, controle da alocação e triplo cego

A randomização e o controle do sigilo dos grupos foram mediados pela equipe de pesquisa, colaboradora da Eurofarma Laboratórios S.A. A amostra foi codificada e randomizada em blocos de seis, usando o software SAS 9.1 (Figuras 2 e 6). Para garantir o controle da alocação dos grupos, foram fornecidos envelopes opacos lacrados, identificados externamente com os códigos de randomização e, internamente, com a informação do grupo de tratamento (Figura 5).

O responsável pela lista de randomização e pelos envelopes foi o farmacêutico do centro de pesquisa clínica, o mesmo que distribuiu o tratamento, sem

que o mesmo tivesse acesso às identificações (Figura 6). Em caso de necessidade de quebra do caráter cego por motivo de segurança, este envelope pôde ser aberto, retirando-se o lacre, pelo responsável junto ao pesquisador principal. O motivo da quebra do código cego do respectivo participante teria que ser registrada, obrigatoriamente no documento-fonte.

Os grupos foram identificados, inicialmente, como A (intervenção, betaisitina) e B (controle, placebo), após o término das intervenções e coleta de dados, para manter o caráter cego da análise estática. Após os resultados, as identidades da intervenção e do placebo foi revelada, permitindo, assim, um ensaio com um desenho triplo cego (pesquisador, participantes e estatístico).

Os comprimidos de Betaistina e do placebo tiveram aspectos idênticos e foram fornecidos ao centro de pesquisa em embalagens primária e secundária também idênticas (Figura 2). A Betaistina, medicamento experimental, e o placebo, foram considerados os tratamentos do estudo, sendo mantidos no centro de pesquisa em área segura e de acesso controlado. Os produtos foram mantidos em local fresco, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e da umidade, como recomendado.

O centro de pesquisa recebeu embalagens devidamente etiquetadas, contendo blísteres de alumínio e PVC transparente com produtos do estudo. Os rótulos das embalagens secundárias foram elaborados em conformidade com a legislação vigente, contendo as seguintes informações (não limitadas a): nome do fabricante, código de randomização, forma farmacêutica, data de fabricação (mês/ano), data de validade (mês/ano), peso, condições de armazenamento, modo e via de administração (Figura 2).

Figura 5 - Envelopes opacos lacrados para o controle da alocação dos grupos

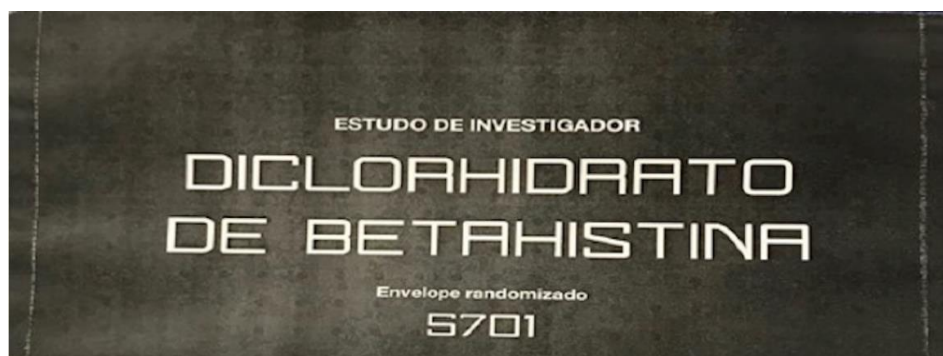
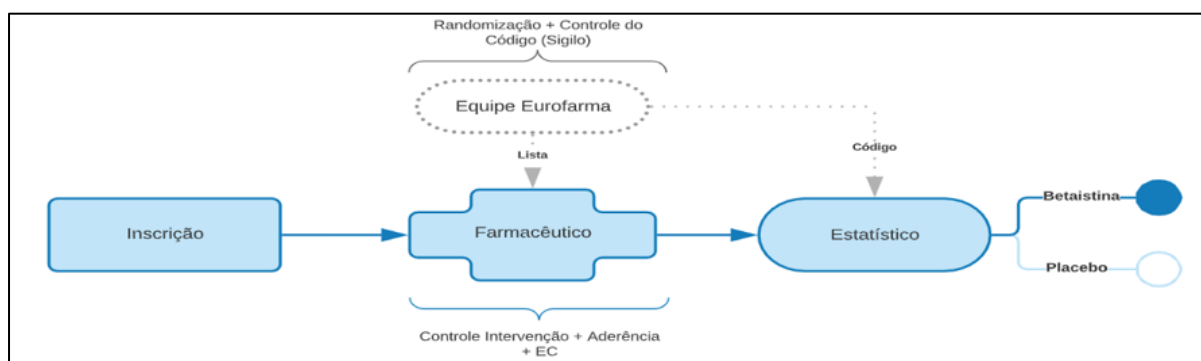


Figura 6 - Estratégia de randomização e controle do sigilo dos grupos por uma equipe independente e farmacêutico responsável. Abreviação: EC, efeito colateral



3.9 Coleta de dados

Avaliação otorrinolaringológica

A triagem dos participantes recrutados foi realizada no setor ambulatorial do serviço de otorrinolaringologia pelo médico otorrinolaringologista, onde foi colhida a história clínica pelo Questionário sobre o Histórico do Zumbido (Hall *et al.*, 2015), realizado o exame físico das orelhas, cavidades nasais e orais com instrumentos específicos padrões. Os participantes elegíveis foram encaminhados para a avaliação audiológica nesse mesmo momento.

Os participantes elegíveis, foram encaminhados para a consulta I na UPECLIN, onde foi mensurado o primeiro THI, aplicado o TCLE, feita a inscrição e iniciada a intervenção.

Após 90 dias de tratamento, foi realizada a consulta II, também na UPECLIN, onde foram mensurados o THI final, o CGI-I, a pergunta aberta, os possíveis efeitos colaterais e a aderência pela contagem dos blísteres devolvidos.

Avaliação audiológica

Foi realizada a imitanciometria acústica e a audiometria tonal liminar por uma fonoaudióloga especialista.

Especificações técnicas: medidas de imitanciometria acústica = analisador de Orelha Média, Madsen, modelo Zodiac 901, provido de sonda de imitância com tom na frequência de 226 Hz. O equipamento foi utilizado para as medidas timpanométricas de forma automática, aplicando-se uma pressão variável de +200 daPa a -300 daPa, na velocidade de 50 decapascals por segundo (daPa/s); e para as medidas dos reflexos acústicos, ipsilaterais (dBNPS) e contralaterais (dBNA), foi utilizada a forma manual

do equipamento, com intensidade entre 70 e 110 dB. Os reflexos foram pesquisados nas frequências de 500 a 4.000 Hz bilateralmente.

A Audiometria Tonal Liminar = foi realizada em cabina acústica, utilizando-se o audiômetro *Interacoustics*, modelo AC40, com fones TDH 39. Foram pesquisados os limiares tonais nas frequências de 250 a 8000 Hz por via aérea, e para indivíduos com perda auditiva foram pesquisados os limiares tonais nas frequências de 500 a 4000 Hz por via óssea, por meio do vibrador ósseo B-71 posicionado na mastoide do participante. A pesquisa do limiar auditivo foi realizada pelo método descendente – a cada resposta de detecção, a intensidade foi reduzida em passos de 10 dB e, a cada ausência de resposta, a intensidade foi elevada em passos de 5 dBNA, o limiar foi definido na intensidade que houve 50% de identificação

Questionários e o THI

Para diminuir ao máximo a interferência do avaliador, os questionários foram anexados no prontuário eletrônico SOUL MV®, e os participantes foram ensinados a responder e salvar de forma independente (Figura 7). Os que tiveram dificuldade em manusear o computador puderam responder em folhas impressas. Todas as avaliações foram impressas, assinadas e rubricadas pelos participantes. Os participantes puderam contar com a ajuda de um familiar, quando necessária.

Algumas avaliações finais foram realizadas por telefone, em respeito às medidas de segurança adotadas no início da pandemia da COVID-19. Esta modificação foi incluída no protocolo e aprovada antes da sua implementação; além disso, foi programada a análise do possível impacto do número e características desses participantes no resultado.

O escore THI foi calculado e armazenado automaticamente pelo software do prontuário (Figura 7). O cálculo foi testado antes do uso e os resultados foram checados antes da análise final.

As informações foram documentadas no banco de dados digital destinado ao estudo, monitorado pela equipe de Tecnologia de Informação (TI) do Centro de Informática Médica (CIMED) do HCFMB, para garantir a segurança. Além disso, os questionários foram impressos, rubricados e armazenados em um banco de dados físico.

Figura 7 - Escore THI anexado no prontuário eletrônico SOUL MV®

The screenshot displays the SOUL MV software interface for a patient named GUSTAVO LEAO CASTILHO. The interface includes a sidebar with navigation options like 'Lista de Pacientes', 'Informações Demográficas', 'Registro Clínico', and 'Controles de Enfermagem'. The main area shows the 'Registro Clínico' tab with a list of questions and answers. The THI score is calculated as 66, and the interpretation is 'SEVERE HANDICAP'. The history panel on the right shows previous scores: 12 on 08/02/22 and 66 on 04/02/20.

Perguntas	Respostas
O SEU ZUMBIDO TORNA DIFÍCIL APROVEITAR A VIDA?	Às vezes
O SEU ZUMBIDO INTERFERE NAS SUAS TAREFAS NO SERVIÇO E EM CASA?	Às vezes
DEVIDO AO SEU ZUMBIDO, VOCÊ SE SENTE FREQUENTEMENTE BRUTADO?	Sim
DEVIDO AO SEU ZUMBIDO, VOCÊ ACHA DIFÍCIL LER?	Sim
O SEU ZUMBIDO DEIXA VOCÊ CHATEADO?	Sim
VOCÊ SENTE QUE O SEU ZUMBIDO ATRAPALHA O SEU RELACIONAMENTO COM A SUA FAMÍLIA E AMIGOS?	Às vezes
VOCÊ ACHA DIFÍCIL TIRAR A SUA ATENÇÃO DO ZUMBIDO E SE CONCENTRAR EM OUTRAS COISAS?	Às vezes
VOCÊ SENTE QUE NÃO TEM CONTROLE SOBRE O SEU ZUMBIDO?	Às vezes
DEVIDO AO SEU ZUMBIDO, VOCÊ SE SENTE FREQUENTEMENTE CANSADO?	Sim
DEVIDO AO SEU ZUMBIDO, VOCÊ SE SENTE FREQUENTEMENTE DEPRIMIDO?	Às vezes
O SEU ZUMBIDO FAZ COM QUE VOCÊ SINTA ANSIOSO?	Às vezes
VOCÊ SENTE QUE NÃO PODE MAIS SUPORTAR O SEU ZUMBIDO?	Às vezes
O SEU ZUMBIDO PIORA QUANDO VOCÊ ESTÁ ESTRESSADO?	Às vezes
O SEU ZUMBIDO FAZ COM QUE VOCÊ SE SINTA INSEGURO?	Sim
RESULTADO	66
INTERPRETAÇÃO	SEVERE HANDICAP

O estudo foi cadastrado e teve todas as etapas documentadas e atualizadas no Registro Brasileiro de Ensaios Clínico (REBEC). O relatório seguiu as normatizações do *CONSORT statement*.

3.10 Análises estatísticas

Hipótese alternativa (Ha) = o cloridrato de Betaistina é mais eficaz que o placebo para a melhora do zumbido primário persistente em adultos.

Hipótese nula (Ho) = o cloridrato de Betaistina é igual ou pior que o placebo para a melhora do zumbido primário persistente em adultos.

A análise de eficácia incluiu todos os participantes, sendo um estudo por intenção de tratar. O método de imputação múltipla de Rubin combinando 5 valores imputados foi usado para estimar o efeito do tratamento nos participantes que perderam o seguimento.

A distribuição da amostra foi testada através do traçado do gráfico histograma e da análise pelo “Shapiro-Wilk normality test”. As variáveis contínuas foram representadas como medianas e intervalo interquartil (IQ) e comparadas pelo teste de “Wilcoxon-Mann-Whittney”. As variáveis categóricas foram representadas pelo número e percentagens dos eventos, sendo comparadas pelo teste exato Fisher. A estimativa de Hodges-Lehmann foi utilizada para calcular um intervalo de confiança de 95% (IC) da comparação dos desfechos contínuos entre os grupos de estudo.

Também foram planejadas análises auxiliares: testar a diferença de desempenho nas subclasses do THI entre os grupos de estudo; um modelo de Regressão Logística para ajustar as possíveis covariáveis (nível de educação, ajuda familiar para preencher o THI, perda de audição leve e doença psiquiátrica); e uma análise sensibilidade para testar a eficácia apenas nos participantes que terminaram o protocolo de estudo.

A amostra perdida foi caracterizada para permitir inferências sobre efeitos na validade do resultado.

Utilizamos o *software STATA*, versão 16.1, para análises estatísticas (Stata® 16.1)

3.11 Monitorização do estudo

O controle da lista de randomização, da aderência e a distribuição da intervenção foi feita por uma única pessoa, o farmacêutico responsável pela unidade de pesquisa clínica.

Comitê de Ética e Pesquisa

O estudo esteve sob constante monitoração de evento adversos pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMB.

Controle da perda de amostra

Toda amostra perdida foi investigada através do contato direto por telefone para controlar o possível efeito negativo da perda dos dados na validade do estudo.

Controle da aderência

Os participantes foram orientados sobre a forma de uso da medicação na primeira consulta e a importância de segui-la corretamente. Eles receberam um folheto com essas informações impressas de maneira didática, e foram orientados a guardar e devolver os blísteres para o controle após o término do tratamento. Além disso, um contato ativo via telefone foi realizado no 15º, 45º e 75º dias de tratamento.

O grau de aderência ao tratamento e o possível efeito na validade do resultado encontrado foram inferidos pela análise dos blísteres devolvidos. Este controle foi realizado pelo farmacêutico responsável pela unidade de pesquisa clínica.

Também receberam informações para o contato via e-mail, telefone ou pessoalmente, para dúvidas, queixas de possíveis efeitos colaterais e avisos de desistência.

Quebra do sigilo dos grupos antes do término do estudo

Em caso de necessidade de quebra precoce do caráter cego para um determinado participante, o envelope de identificação pôde ser aberto retirando-se o lacre pelo farmacêutico responsável, junto ao pesquisador principal (Figura 5). O motivo da quebra do código cego do respectivo participante teve de ser registrado no documento-fonte.

Análise interina

Não foi programada uma análise interina por não ser compatível com o desenho do estudo.

Controle dos vieses

Viés de amostragem = base ampla de recrutamento, além da rede de assistência do centro do estudo.

Viés de seleção = randomização e triplo cego.

Viés de performance = randomização e triplo cego.

Viés de atrito = investigação da característica da amostra que perdeu o seguimento.

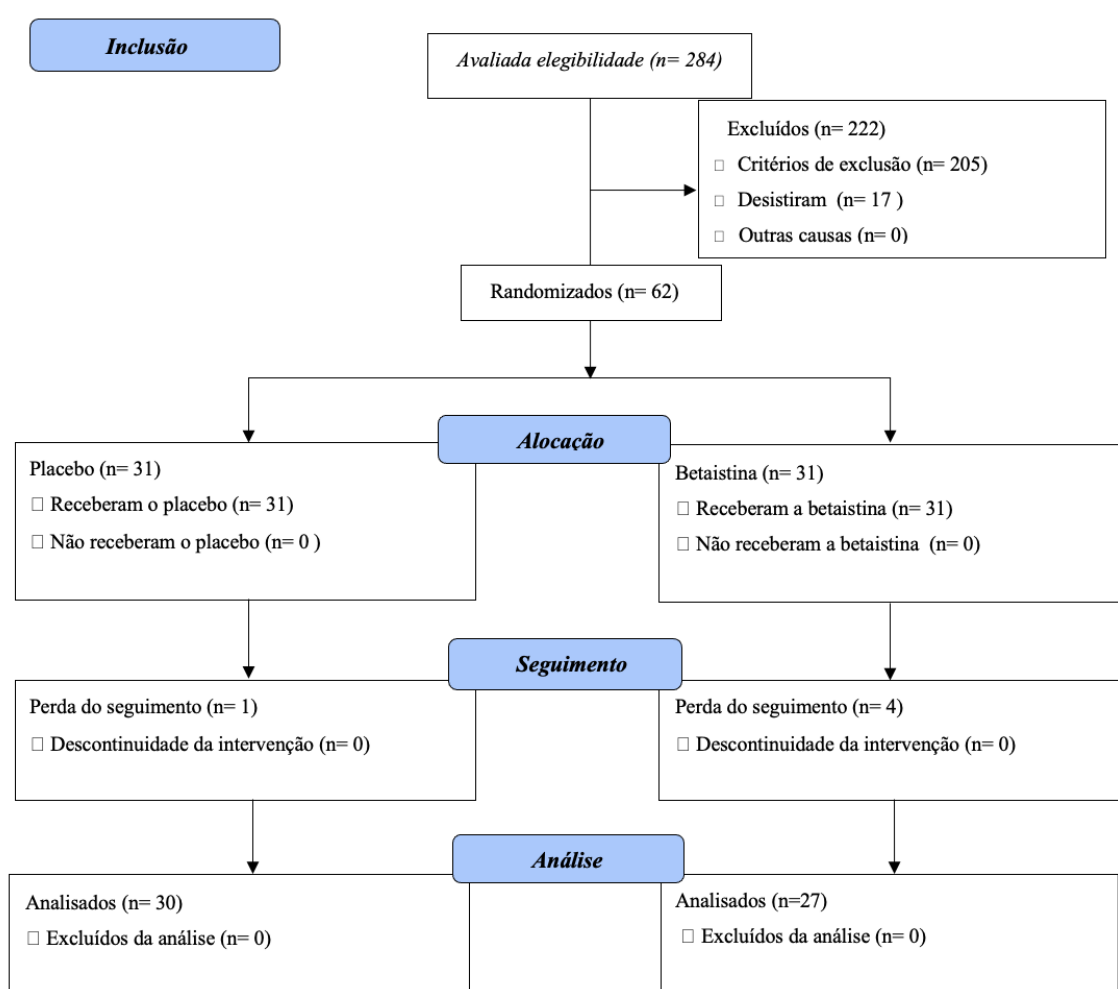
Papel da fonte de financiamento

A Eurofarma S.A. proporcionou a intervenção, centralizou a randomização e a ocultação da alocação e financiou as despesas para o recrutamento. Ela não participou do desenho do estudo, intervenção, coleta, análise e interpretação dos dados, e na preparação do relatório.

4 RESULTADOS

Diagrama do fluxo dos participantes por etapas do estudo

Figura 8 - Fluxograma de inclusão, alocação, seguimento e análise dos participantes



O recrutamento foi realizado entre novembro de 2018 e março de 2020. Um total de 284 indivíduos foi avaliado para participar do estudo: 222 não eram elegíveis, 17 optaram por não participar, nenhum necessitou interromper a intervenção por qualquer motivo ou foi excluído da análise (Tabela 1, Figura 8). O recrutamento amplo

(rádios e médias digitais) representou a maior parcela dos participantes selecionados, aumentando a característica aleatória da amostra e, conseqüentemente, a representatividade da população alvo do estudo.

Os 62 participantes inscritos foram randomizados proporcionalmente entre os 2 grupos do estudo, Betaistina ou placebo (31 por grupo): 5 participantes perderam o seguimento após o início da intervenção; e 57 participantes completaram o estudo (intervenção, seguimento e avaliações dos desfechos), 30 no grupo placebo e 27 no grupo Betaistina (Figura 8). A teleconsulta foi necessária para apenas 3 participantes, sem impacto no equilíbrio da comparação entre os grupos.

Tabela 1 - Distribuição dos participantes excluídos (222)

Variável	Número	Percentual (%)
Perda auditiva (moderada ou superior)	53	24
Distúrbios metabólicos (não controlados)	41	18
THI inferior a 18	35	16
Uso anterior da Betaistina	19	9
Recusaram-se a participar	17	8
Transtornos psiquiátricos (não controlados)	11	5
Otite Média Crônica	8	4
Zumbido pulsátil	8	4
Menos de 18 anos	7	3
Contraindicação de Betaistina	7	3
Distúrbios da articulação temporomandibular	5	2
Doença de Ménière	5	2
Mais de 70 anos	4	2
Outros tratamentos para o zumbido	2	1

4.1 Características de base

A mediana (IQ) de idade dos participantes foi de 54 (48 a 60) anos. A distribuição entre homens ($n = 32$) e mulheres ($n = 30$) foi equilibrada. O tempo de duração mediana (IQ) do zumbido foi de 5 (2 a 10) anos. A mediana (IQ) do THI antes da intervenção foi de 44 (30 a 60), e as subclasses funcional, emocional e catastrófica do THI foram 16 (12 a 26), 16 (12 a 26) e 12 (8 a 14), respectivamente. As perdas dos 5 participantes foram consideradas aleatórias por não terem relação direta com a intervenção, e não terem modificado as características de base dos grupos (Tabela 3).

As características demográficas do total de participantes por grupo e os valores do THI constam na tabela 2, e as com a ausência dos 5 participantes desistentes na tabela 3; as características demográficas restantes e a graduação THI (leve, moderado, severo e catastrófico) estão listadas na tabela 4. O grupo randomizado para receber Betaistina foi semelhante ao grupo para receber placebo (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Características demográficas e THI dos 62 participantes (31 placebo e 31 Betaistina)^a

Características	Placebo (n = 31)	Betaistina (n = 31)	Total (n = 62)
Idade, mediana (IQ), anos	54 (48 a 60)	56 (47 a 64)	54 (48 a 60)
Gênero, No. (%)			
Homens	15 (48.39)	17 (54.84)	32 (51.61)
Mulheres	16 (51.61)	14 (45.16)	30 (48.39)
Etnia, No. (%)			
Branco	27 (87.10)	30 (96.77)	57 (91.94)
Negro	1 (3.23)	0 (0)	1 (1,61)
Outros	3 (9.68)	1 (3.23)	4 (6.45)
Escolaridade, No. (%)			
Primário incompleto	4 (12.9)	6 (19.35)	10 (16.13)
Primário	0 (0)	2 (6.45)	2 (3.23)
Médio incompleto	0 (0)	4 (12.9)	4 (6.45)
Médio	14 (45.16)	13 (41.94)	27 (43.55)
Superior	13 (41.94)	6 (19.35)	19 (30.65)
Ajuda familiar para preencher o THI, No. (%)	5 (16.13)	9 (29.03)	14 (22.58)
Perda auditiva leve, No. (%)	24 (77.42)	21 (67.74)	45 (72.58)
Diabetes mellitus, No. (%)	3 (9.68)	3 (9.68)	6 (9.68)
Doença psiquiátrica, No. (%)	8 (25.81)	4 (12.9)	12 (19.35)
Duração zumbido, mediana (IQ), anos	6 (3 a 10)	5 (2 a 8)	5 (2 a 10)
Localização de zumbido, No (%)			
Ambas as orelhas	13 (41.94)	14 (45.16)	27 (43,55)
Orelha direita	4 (12.9)	4 (12.9)	8 (12.9)
Orelha esquerda	14 (45.16)	13 (41.94)	27 (43,55)
THI, mediana (IQ)	44 (30 a 68)	44 (28 a 62)	44 (30 a 66)
THI Subclasses, mediana (IQ)			
Funcional	14 (12 a 30)	16 (12 a 22)	16 (12 a 26)
Emocional	16 (12 a 26)	16 (10 a 22)	16 (12 a 26)
Catastrófico	12 (10 a 14)	12 (8 a 14)	12 (8 a 14)

Abreviação: THI, *Tinnitus Handicap Inventory*.

^aMediana (IQ) representa as variáveis contínuas, e o número (porcentagem) representa as categóricas.

Tabela 3 - Característica demográfica e THI dos 57 participantes (30 placebo e 27 Betaistina)^a

Característica	Placebo (n = 30)	Betaistina (n = 27)	Total (n = 57)
Idade, mediana (IQ), anos	54 (47,5 a 60)	54 (47,5 a 60)	54 (48 a 60)
Gênero, No. (%)			
Homens	15 (50)	15 (56)	30 (53)
Mulheres	15 (50)	14 (44)	27 (47)
Etnia, No. (%)			
Branco	26 (87)	27 (100)	53 (93)
Negro	1 (3)	0 (0)	1 (2)
Outros	3 (10)	0 (0)	3 (5)
Escolaridade, No. (%)			
Primário incompleto	4 (14)	6 (22)	10 (18)
Primário	0 (0)	2 (7)	2 (3)
Médio incompleto	0 (0)	4 (15)	4 (7)
Médio	13 (43)	11 (41)	24 (42)
Superior	13 (43)	4 (15)	17 (30)
Ajuda familiar para preencher o THI, No. (%)	5 (17)	9 (33)	14 (25)
Perda auditiva leve, No. (%)	23 (77)	18 (67)	41 (72)
Diabetes mellitus, No. (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)
Doença psiquiátrica, No. (%)	8 (27)	3 (11)	11 (19.35)
Duração zumbido, mediana (IQ), anos	5 (2 a 10)	5 (2 a 10)	5 (2 a 10)
Localização de zumbido, No (%)			
Ambas as orelhas	12 (40)	13 (48)	25 (44)
Orelha direita	4 (13)	4 (15)	8 (14)
Orelha esquerda	14 (47)	10 (37)	24 (42)
THI, mediana (IQ)	44 (30 a 65)	44 (31 a 65)	44 (30 a 66)
THI Subclasses, mediana (IQ)			
Funcional	16 (12 a 26)	16 (12 a 26)	16 (12 a 26)
Emocional	17 (12 a 26)	17 (10 a 26)	16 (12 a 26)
Catastrófico	12 (9 a 14)	12 (10 a 14)	12 (10 a 14)

Abreviação: THI, *Tinnitus Handicap Inventory*.

^aMediana(IQ) representa as variáveis contínuas, e o número (percentual) representa as categóricas.

Tabela 4 - Características demográficas restantes e graduação do THI dos 62 participantes (31 placebo e 31 Betaistina)

Característica	Placebo (n = 31)	Betaistina (n = 31)	Total (N = 62)
HAS, No. (%)	9 (29.03)	8 (25.81)	17 (27.42)
Hipotireoidismo, No. (%)	3 (9.68)	2 (6.45)	5 (8.06)
Dislipidemia, No. (%)	8 (25.81)	5 (16.13)	13 (20.97)
Tabagismo, No. (%)	1 (3.23)	2 (6.45)	3 (4.84)
Enxaqueca, No. (%)	5 (16.13)	5 (16.13)	10 (16.13)
Grau THI, No (%)			
Moderada	11 (35.48)	11 (35.48)	22 (35.48)
Moderado	9 (29.03)	11 (35.48)	20 (32.26)
Grave	7 (22.58)	8 (25.81)	15 (24.19)
Catastrófico	4 (12.9)	1 (3.23)	5 (8.06)

Abreviação: THI, Tinnitus Handicap Inventory; SAH, Hipertensão Arterial Sistêmica.

^a Medians (IQ) representa dados contínuos, e o número (percentual) representa dados categóricos.

4.2 Desfechos

Desfecho primário

Não houve diferença na melhora do THI (THI antes, menos o THI após intervenção) entre os grupos de estudo (diferença de medianas, -2 pontos; 95%CI, -8 a 6 pontos) ($U = 458,5$, $p = 0,75$). O THI após a intervenção foi mediano (IQ) de 4 (-4 a 14) pontos inferiores ao de antes da intervenção no grupo Betaistina; e mediano (IQ) de 2 (-6 a 10) pontos inferiores ao de antes da intervenção no grupo placebo (Tabela 5, Figura 9).

Desfecho secundário

As respostas dos grupos foram semelhantes em todas as sete categorias do CGI-I ($p = 0,1$) e na percepção de melhora após a intervenção na pergunta aberta ($p = 0,19$). Nenhum participante reportou o nível mais elevado de mudança, seja para melhor ou pior (Tabela 5, Figura 10).

Tabela 5 - Comparação da Variação do THI Antes e Depois da Intervenção, CGI-I, Pergunta Aberta e Efeito Colateral entre Grupos Placebo e Betaistina

Medidas	Placebo (n = 31)	Betaistina (n = 31)	Diferença (IC 95%)^b
THI, mediana (IQ)	2 (-6 a 10)	4 (-4 a 14)	-2 (-8 a 6)
THI Subclasses, mediana (IQ)			
Funcional	6 (0 a 14)	6 (.58 a 11.44)	0 (-4 a 4)
Emocional	6 (0 a 10)	6 (-2 a 13,94)	0 (-4 a 4)
Catastrófico	0 (-8 a 14)	3.97 (-8 a 12)	0 (-8 a 8)
CGI-I, No. (%)			
Muito Melhor	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderadamente Melhor	0 (0)	3 (9.68)	9,68 (-0,7 a 20)
Levemente Melhor	2 (6.45)	6 (19.35)	12,9 (- 3,4 29,28)
Sem Alteração	23 (74.19)	20 (64.52)	-9,68(-32,5 a 13,15)
Levemente Pior	5 (16.13)	2 (6.45)	-9.6 8 (-5.9 a 25.25)
Moderadamente Pior	1 (3.23)	0 (0)	-3.22 (-9.4 a 2.93)
Muito Pior	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pergunta Aberta, No. (%)	1 (3.23)	5 (16.13)	12,9 (- 1,46 a 27.26)
Efeito Colateral, No. (%)	3 (10)	8 (29.63)	19,63 (- 0,66 a 39,92)

Abreviação: THI, *Tinnitus Handicap Inventory*; CGI-I, *Clinical Global Impression Improvement*.

^a Os dados são apresentados como medianas (IQ) variáveis contínuas e números (porcentagem) para as categóricas.

^b A diferença entre os grupos em mediana (IC 95%) para variáveis contínua e percentual (IC 95%) para as categóricas (Hodges-Lehmann).

Figura 9 - Gráfico *Box e Whisker Plot* da variação do THI; Distribuição da variação do *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) antes e após intervenção entre os grupos de estudo (31 placebo e 31 Betaistina). As barras de erro indicam valores mínimos e máximos

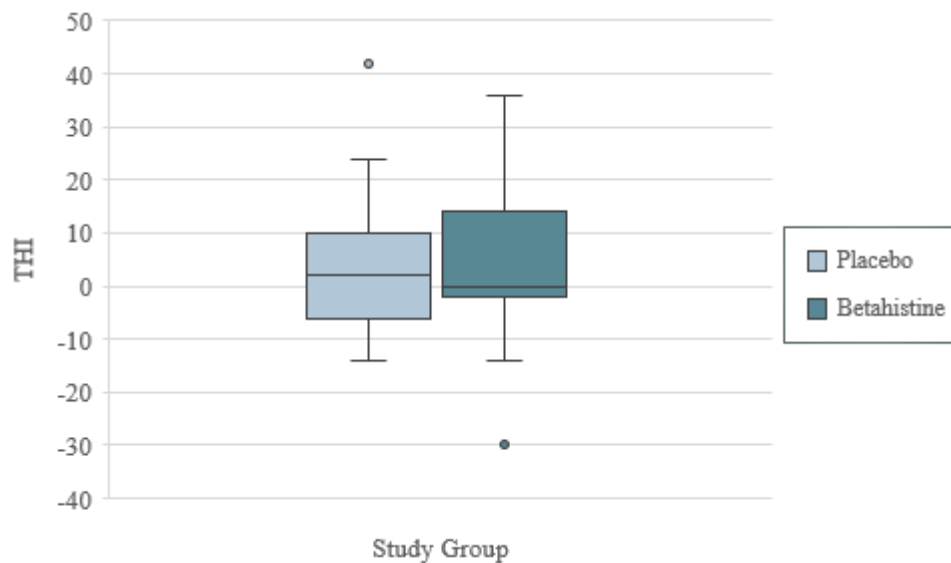
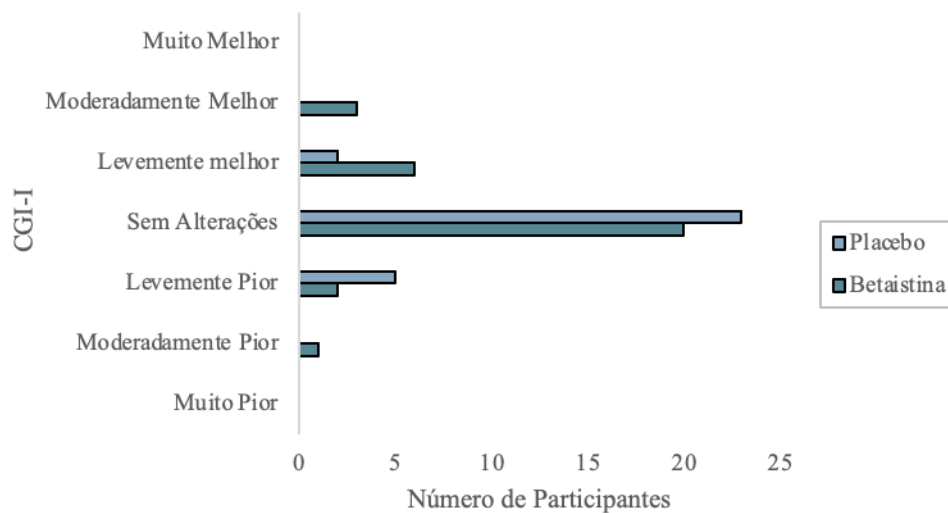


Figura 10 - Gráfico de Barras demonstrando a distribuição do *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I) entre os grupos de estudo (31 placebo e 31 Betaistina) após a intervenção. As barras indicam o número de participantes por categoria de respostas do CGI-I.



4.3 Análises auxiliares

Não houve diferença na comparação das subclasses THI (funcional, emocional e catastrófica) entre grupos (Tabela 6). No modelo para ajuste de covariáveis: o nível educacional, a ajuda familiar para preencher o THI, a perda auditiva leve e a doença psiquiátrica não interferiram nos resultados (Figura 11).

Além disso, a análise de sensibilidade apenas com os participantes que terminaram a intervenção (por protocolo) não teve impacto nos resultados (Tabela 6).

4.4 Efeito colateral

Um total de 11 participantes relataram efeitos colaterais, todos sem necessidade de avaliação médica. Não houve diferença estatística entre grupos; o número (%) do grupo Betaistina foi de 8 (29,6) e do grupo placebo foi de 3(10) (diferença percentual, 19,63, 95%CI, -0,66 a 39,9) (Tabela 5).

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

Medidas	Placebo (n = 30)	Betaistina (n = 27)	Diferença (IC 95%) ^b
THI, mediana (IQ)	2 (-6 a 10)	0 (-4 a 14)	-2 (-8 a 4)
THI Subclasses, mediana (IQ)			
Funcional	2 (-4 a 4)	2 (-2 a 8)	-2 (-6 a 2)
Emocional	0 (-2 a 4)	0 (-4 a 4)	0 (-2 a 4)
Catastrófico	0 (-2 a 2)	0 (-2 a 4)	0 (-2 a 2)
CGI-I, No. (%)			
Muito Melhor	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderadamente Melhor	0 (0)	3 (11.11)	11.11 (-0,7 a 22,9)
Levemente Melhor	2 (6.67)	5 (18.52)	11,85 (-5,3 a 29)
Sem Alteração	22 (73.33)	17 (62.96)	-10.37 (-34.49 a 13.75)
Levemente Pior	5 (16.67)	2 (7.41)	-9.26 (-25.85 a 7.34)
Moderadamente Pior	1 (3.33)	0 (0)	-3.33 (-9,76 a 3)
Muito Pior	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pergunta Aberta, No. (%)	1 (3.33)	5 (18.52)	15.18 (-.81 a 31.18)

Abreviação: THI, *Tinnitus Handicap Inventory*; CGI-I, *Clinical Global Impression Improvement*.

^a Os dados são apresentados como medianas (IQ) variáveis contínuas e números (percentual) para as categóricas.

^b A diferença entre os grupos em mediana (IC 95%) para variáveis contínua e percentual (IC95%) para as categóricas (Hodges-Lehmann)..

Figura 11 - Resultado do modelo de regressão realizado no *software Stata®* 16.1 demonstrando o valor do p maior que 0,05 para todas as variáveis (retângulo azul). *Regress Delta* Intervenção Preenchimento Escolaridade Hearingloss PQpsic foi o “input” usado no *software*. Abreviações: Intervenção, Betaistina ou placebo; Preenchimento, a ajuda familiar para preencher o THI; Escolaridade, nível educacional; Hearingloss, perda auditiva leve; PQpsic, doença psiquiátrica; _cons, constante do modelo; P>/t/ o valor do p para cada variável

. regress Delta Intervenção Preenchimento Escolaridade Hearingloss PQpsic						
Source	SS	df	MS	Number of obs	=	62
Model	730.214564	5	146.042913	F(5, 56)	=	0.68
Residual	11957.0728	56	213.519157	Prob > F	=	0.6375
				R-squared	=	0.0576
				Adj R-squared	=	-0.0266
Total	12687.2873	61	207.988317	Root MSE	=	14.612
Delta	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Intervenção	.8022669	3.883439	0.21	0.837	-6.977197	8.581731
Preenchimento	2.44171	5.847716	0.42	0.678	-9.272674	14.15609
Escolaridade	1.470289	1.84818	0.80	0.430	-2.23206	5.172638
Hearingloss	-.7749565	4.329514	-0.18	0.859	-9.448014	7.898101
PQpsic	6.987064	4.925538	1.42	0.162	-2.879975	16.8541
_cons	-2.668974	6.804881	-0.39	0.696	-16.30079	10.96284

5 DISCUSSÃO

A análise dos parâmetros estudados indicou que os resultados do tratamento com a Betaistina foi igual ao do placebo na evolução do THI e na impressão de melhora dos participantes (CGI-I e pergunta aberta) após a intervenção; o ajuste de covariáveis e a análise por protocolo mantiveram o resultado. Os efeitos colaterais também foram semelhantes entre os grupos.

Neste estudo, os 62 participantes caracterizaram um grupo homogêneo, formado por uma mediana de idade de 54 anos, com similaridade de sexos, sendo a maioria representada por etnia branca, escolaridade primária ou acima, perda auditiva leve, duração do zumbido de cinco anos, THI moderado, sem diabetes ou doença psiquiátrica. Consideramos importante restringir em 70 anos a faixa etária dos participantes, uma vez que, acima desta idade, aumentam as comorbidades cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, além da presbiacusia. Procuramos, assim, diminuir ao máximo os riscos de vieses na interpretação dos nossos resultados.

O zumbido acomete indivíduos de todas as faixas etárias e sexos. Inexiste, portanto, um parâmetro da população com zumbido primário para mensurar a representatividade da nossa amostra (McCormack *et al.*, 2016). Entretanto, a amostragem foi considerada eficiente por corresponder ao padrão demográfico encontrado por Oiticica e Bittar (2015), em estudo realizado na cidade de São Paulo (SP, Brasil), e pela distribuição das comorbidades, semelhantes à descrita por Wegner *et al.* (2018).

Além disso, a população estudada foi formada, majoritariamente, pelo recrutamento amplo da população geral, e não pela rede de assistência do centro de estudo, tornando a amostra mais aleatória. Foram compostos dois grupos equilibrados, com 31 participantes cada (Betaistina ou placebo). Os cinco participantes desistentes não interferiram na homogeneidade dos grupos e foram inferiores à margem pré-estipulada de 10%.

A mensuração do zumbido tende a ser imprecisa pois, na maioria das vezes, ele é um sintoma subjetivo. Por isso, lança-se mão de escores quantitativos como o *Tinnitus Handicap Inventory* (THI). Ele se mostrou um indicador promissor do impacto funcional e emocional do zumbido desde 1996 (Newman *et al.*, 1996), sendo adaptado para a língua portuguesa em 2005 (Ferreira *et al.*, 2005). É um questionário considerado de fácil aplicabilidade; porém, constatamos que cinco participantes do grupo placebo e nove do grupo Betaistina necessitaram de alguma ajuda de familiar para respondê-lo. Acreditamos que um dos motivos desta dificuldade esteja associado a um nível de escolaridade mais baixo desses participantes.

O zumbido é um sintoma bastante prevalente na população, podendo prejudicar a qualidade de vida, sendo muitas vezes incapacitante. A sua fisiopatologia parece estar relacionada com a perda do controle periférico sobre as vias auditivas centrais, com uma consequentemente hiperatividade espontânea das redes corticais envolvidas no processamento do som (Jastreboff, 1990; Mühlnickel *et al.*, 1998). Entretanto, ainda existem dúvidas sobre as principais estruturas envolvidas e etapas desse processo, limitando desenvolvimento de intervenções efetivas.

A Betaistina é um fármaco bastante utilizado no tratamento do zumbido. Entretanto, a literatura sobre o assunto é pouco criteriosa, o que nos motivou a realizar o

presente estudo. Seu mecanismo de ação histaminérgico teria um potencial efeito de recuperação da lesão coclear e das vias auditivas centrais por otimização do fluxo sanguíneo, modulação dos impulsos neurais e controle das funções cognitivas (Martínez, 1972; Pathy *et al.*, 1977). Entretanto, o mecanismo exato pelo qual a Betaistina pode melhorar os sintomas de zumbido ainda não está claro.

Na revisão sistemática realizada por Wegner *et al.* (2018) não foi possível comprovar a eficácia da Betaistina no tratamento do zumbido primário (303 a 305 participantes). Nessa revisão, ficou evidente a falta de ensaios clínicos rigorosos sobre o assunto, somando apenas cinco estudos. Todos apresentaram falhas metodológicas como medidas de desfechos não padronizadas, posologias heterogêneas, amostras não representativas, mecanismo de randomização e efeito cego pouco confiáveis. Com isso, a qualidade de evidência variou de moderada a muito baixa, tornando os resultados inconclusivos.

O possível benefício da Betaistina no tratamento do zumbido em participantes com sintomas vestibulares foi evidenciado por Ganança *et al.* (2011) em um estudo caso controle que incluiu 613 (70.9%) participantes tratados com Betaistina contra 252 controles, sem o uso da droga. A melhora clínica foi registrada em 202 participantes (32,8%) tratados e em 43 (17%) dos controles. Entretanto, os vieses inerentes aos estudos observacionais – como o risco de seleção intencional dos participantes e de performance diferente entre grupos não cegos – impedem uma conclusão sobre a eficácia encontrada.

Recentemente, Sereda *et al.* (2020) reiteraram a importância da Betaistina ao investigar tópicos prioritários para revisões sistemáticas sobre zumbido. O estudo investigou o nível de evidência dos ensaios clínicos disponíveis e determinou as

principais intervenções para futuras revisões sistemáticas. A ordem de prioridade estabelecida pela análise dos 473 registros identificados foi: (1) Terapia sonora com aparelhos de amplificação e/ou geradores de som; (2) Betaistina e (3) Terapia Cognitivo Comportamental.

Com o objetivo de comparar a eficácia de tratamentos medicamentosos, Orhan *et al.* (2013) revisaram os dados clínicos de 90 participantes adultos que receberam trimetazidina, Betaistina e ginkgo biloba por três meses para o zumbido (30 participantes por grupo de medicação utilizada). Os três grupos reportaram melhora considerável, entretanto sem diferença entre eles e sem possibilidades de ponderações sobre superioridades em relação ao placebo.

Por outro lado, Beriat *et al.* (2011) não registraram benefícios da Betaistina quando comparada à estimulação elétrica nervosa transcutânea e ao mascaramento com tom puro em um estudo prospectivo de 91 participantes com zumbido primário. O mascaramento com tom puro foi considerado o tratamento de escolha entre estas opções terapêuticas.

Uma fonte alternativa de ensaios clínicos testando a efeito da Betaistina na melhora do zumbido seriam os estudos sobre a doença de Ménière. Em uma recente revisão sistemática, Van Esch *et al.* (2021) não conseguiram comprovar a eficácia da Betaistina para nenhum dos sintomas dessa doença. Entretanto, diferentemente dos estudos para o zumbido primário, o ensaio clínico de Adrion *et al.* (2016) apresenta um alto nível de evidência: nele foram testados três grupos (221 participantes), com o primeiro grupo usando um placebo (n=74), o segundo uma baixa dosagem da Betaistina (2 x 24 mg ao dia, n=73) e o terceiro uma alta dosagem da Betaistina (3 x 48 mg ao dia, n=74), não sendo encontrada diferença entre eles. Apesar de corroborar a ineficácia da

Betaistina, a replicação destes achados para o zumbido primário é limitada, devido as diferenças na fisiopatologia destas duas condições clínicas.

Portanto, os estudos testando a Betaistina ainda são inconsistentes e pouco criteriosos, dificultando uma análise conclusiva. Por isso, tomamos alguns cuidados para aumentar a acurácia dos nossos resultados: a população do estudo foi definida por uma classificação padronizada de zumbido e foram incluídos distúrbios metabólicos e psiquiátricos controlados para aumentar a representatividade da amostra; a comparação foi feita apenas com o placebo para preservar o poder da análise de eficácia; a produção do placebo seguiu a normativas recomendadas; o sal e a posologia escolhidos são os mais utilizados; e o desfecho primário é um escore amplamente usado em ensaios clínicos. Além disso, a randomização, a ocultação de alocação, o efeito cego e a taxa de atrito foram realizados com baixo risco de viés, em contraste com o alto risco dos estudos citados anteriormente.

Algumas limitações precisam ser consideradas: o baixo potencial de generalização dos resultados e os intervalos de confiança pouco precisos; a necessidade de modificação no protocolo inicial (alteração no cálculo da amostra e adaptação das avaliações durante a pandemia); e a ausência de questionários sobre ansiedade, depressão e qualidade de vida. Ao contrário dos erros sistemáticos dos trabalhos anteriores, estas limitações foram previstas no protocolo: a generalização limitada dos resultados e o intervalo de confiança são inerentes ao tamanho da amostra; a readequação do protocolo garantiu a viabilidade do estudo; assim como o número reduzido de questionários potencializou a retenção dos participantes.

Portanto, o presente estudo responde à falta de rigor e acurácia das evidências sobre Betaistina como um tratamento para o zumbido primário: a ineficácia é o

resultado mais sólido e o seu uso deve ser repensado. A efetividade em uma amostra maior e a possível variação do desempenho dos diferentes subgrupos demográficos (como deficientes auditivos e pacientes com doenças psiquiátricas) são questões fora do escopo deste trabalho, que ainda precisam ser investigadas.

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.