

**SILVIA CRISTINA BATEZATI ALVES**

**Ressonância magnética funcional para avaliação do incômodo  
do zumbido em pacientes com audiometria normal**

Tese apresentada ao Departamento de Oftalmologia e  
Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Área de concentração: Otorrinolaringologia  
Orientadora: Prof. Dra. Tanit Ganz Sanchez

**São Paulo**

**2008**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Silvia Cristina Batezati

Ressonância magnética funcional para a avaliação do incômodo do zumbido em  
pacientes com audiometria normal / Silvia Cristina Batezati Alves. -- São Paulo,  
2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Otorrinolaringologia.

Orientadora: Tanit Ganz Sanchez.

Descritores: 1.Zumbido 2.Imagem por ressonância magnética 3.Neuroanatomia  
4.Vias auditivas 5.Emoções 6.Cognição

USP/FM/SBD-344/08

*Ao meu noivo Ricardo, por seus conselhos sensatos quando este trabalho parecia inviável; e, principalmente, por seu amor e apoio incondicionais, que transformaram minha vida em um objetivo e meus sentimentos em um amor infinito.*

*Aos meus pais, Maria Célia e Sebastião, pelo exemplo de honestidade, amor e apoio em todas as fases da minha vida.*

*Às minhas irmãs, Ana Livia e Maria Luiza, pelas nossas semelhanças que vão além dos traços físicos.*

*À minha amiga e segunda mãe Alda, por me integrar como uma verdadeira filha em sua família e pelo seu amor livre de julgamentos.*

*À minha avó Nina (in memoriam), exemplo de espiritualidade nos primeiros anos de minha vida, ao me ensinar que “somos todos anjos de uma só asa, capazes de voar somente quando abraçamos uns aos outros”.*

## **Agradecimentos**

A Deus, por me colocar diante de obstáculos proporcionais à minha capacidade de superá-los.

À minha terapeuta e amiga Deborah Malvásio, por me mostrar o caminho da paz espiritual.

Aos meus tios adotivos, Edison e Jarci Chiaramelli, pelas suas orações para meu sucesso pessoal e profissional.

À equipe que trabalhou ativamente neste projeto, Antônio Cesário Monteiro Cruz Júnior, Vivian de Souza Sacomano, Mariana Penteado Nucci da Silva e Marcos Akiba, sem os quais este trabalho teria sido impossível. Particularmente à Vivian, agradeço seu companheirismo nos momentos de dificuldades técnicas que enfrentamos e por ter se revelado uma verdadeira amiga; à Mariana, por seu esforço em viajar de Santos à São Paulo para auxiliar-me na coleta dos dados; ao Marcos, pelo seu trabalho de alto padrão na análise dos dados; e ao meu amigo Cesário, "Prof. Pardal", por sua ajuda em absolutamente todos os momentos da coleta de dados deste projeto. Este trabalho não existiria sem o auxílio e a genialidade de Cesário.

À Prof. Dra. Tanit Ganz Sanchez, pela idéia original deste projeto, pela oportunidade de trabalhar no seu grupo de pesquisa e por sua orientação.

Ao Prof. Dr. Edson Amaro Júnior, por acolher-me no Núcleo de Neuroimagem Funcional e mostrar-me um novo caminho dentro da Medicina; pelo seu otimismo quando os obstáculos pareciam intransponíveis; e por sua capacidade de liderança inigualável. Por uma falha no cumprimento dos prazos, seu nome injustamente não

está listado como co-orientador oficial deste projeto. Entretanto, deixo gravado aqui meu reconhecimento da sua participação fundamental como co-orientador e amigo.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, chefe do Departamento de Otorrinolaringologia, por sua mente visionária e apoio à pesquisa.

À Prof. Dra. Claudia da Costa Leite, diretora do Setor de Ressonância Magnética, por seu estímulo à parceria entre os Departamentos de Radiologia e Otorrinolaringologia.

À Dra. Margaret Bradley, coordenadora do Centro para Estudos em Emoção e Atenção da Universidade da Flórida (EUA), pela sua valorosa contribuição e comentários sobre os estímulos sonoros IADS no momento do delineamento da metodologia deste trabalho.

Ao Dr. Alexandre Felippu Neto, pelo incentivo no início desta pesquisa.

Ao Dr. Geraldo Busatto Filho, por gentilmente permitir o uso das dependências e dos equipamentos do simulador de ressonância magnética no Departamento de Psiquiatria.

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Zumbido, Dra. Adriana da Silva Gürtler, Dra. Renata de Almeida Marcondes, Dr. Márcio Ricardo de Barros Pio, Rosa Maria Rodrigues dos Santos, Maria Elisabete Bovino Pedalini, Dra. Márcia Akemi Kii, Carina Andréa Bezerra Rocha, Dra. Jeanne de Rosa Oiticica Ramalho, Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros e Dra. Savya Cybelle Milhomen Rocha, pelo apoio na seleção dos pacientes, pelo câmbio de experiências em zumbido e pela amizade.

À minha querida Maria Elisabete Bovino Pedalini, pelo seu carinho e competência na checagem da audição de todos os participantes deste trabalho.

Aos membros integrantes da banca de qualificação, Dra. Cristiana Borges Pereira, Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar e Dr. Rubens Vuono Brito de Neto, pelos seus valorosos conselhos a este projeto.

À minha amiga Dra. Adriana da Silva Gürtler, pela sua energia irradiante e por sua ajuda imprescindível nos detalhes de encerramento desta tese.

Ao meu amigo Dr. Márcio Ricardo de Barros Pio, pelo seu carinho e apoio em todas as horas e por haver se tornado um verdadeiro irmão.

Às minhas colegas de trabalho, Dra. Cristiana Borges Pereira e Dra. Mariana Fávero, pelo seu carinho, interesse e incentivo à pesquisa no campo da ressonância magnética funcional.

À equipe do Núcleo de Neuroimagem Funcional do HCFMUSP, João Ricardo Sato, Dr. Ellison Fernando Cardoso, Dra. Paula Ricci Arantes, Maria Ângela M. Barreiros, pelos conselhos e apoio a este projeto. Particularmente, aos colegas de pós-graduação, Dr. Jorge Renner Cardoso de Almeida, Dra. Maria da Graça Moraes Martin e Dr. Carlos Toledo Cerqueira, por compartilharem a viabilidade do aparelho de ressonância magnética durante a coleta dos dados.

Aos colegas do laboratório “Functional Neuroimaging in Emotional Disorders” da Universidade de Pittsburgh (EUA), Dr. Jorge Renner Cardoso de Almeida, Dra. Amélia Versace e Dra. Dalila Akkal pela ajuda e indicação de bibliografia pertinente à discussão deste trabalho.

Às secretárias da Pós-Graduação e do Departamento de Otorrinolaringologia, Maria Marilede Alves, Lucivania Lima da Silva, Bárbara Brasiliense Lima e Maria Márcia Alves, pelos conselhos, auxílio e simpatia em todos os momentos deste trabalho. Aos secretários, biomédicos e enfermeiros do setor de Ressonância

Magnética do HCFMUSP, pelo auxílio com os pacientes durante a coleta de dados. Aos enfermeiros e secretários do ambulatório de Otorrinolaringologia do HCFMUSP pela assistência no atendimento aos pacientes.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina da USP, Valéria de Vilhena Lombardi, Sueli Campos Cardoso, Marinalva Souza Aragão, Fabíola Rizzo Sanchez e Gildete Oliveira Batista, pela significativa ajuda e aconselhamento sobre os detalhes de encerramento desta tese.

Ao altruísmo de todos os voluntários sem zumbido que participaram deste projeto, bem como aos pacientes, sempre disponíveis e interessados em participar da pesquisa.

À Fundação de Amparo e Ensino à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP – pelo apoio financeiro a este projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pela concessão de bolsa nível doutorado (Programa Demanda Social).

Finalmente, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este projeto, porém que, por uma falha da minha memória, injustamente não estão citados aqui, meu sincero agradecimento.

*"Live as if you were died tomorrow,  
Learn as if you were lived forever."*

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

Lista de figuras  
Lista de tabelas  
Lista de abreviaturas  
Lista de símbolos  
Lista de siglas  
Resumo  
Summary

### ARTIGO

Normas de publicação na “Hearing Research”  
Comprovante de submissão do artigo  
Artigo submetido à “Hearing Research”

1 INTRODUÇÃO .....	01
2 OBJETIVOS .....	06
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	07
3.1 Princípios da RMf .....	07
3.2 RMf em zumbido .....	09
4 MÉTODOS .....	14
4.1 Casuística .....	14
4.2 Paradigma .....	17
4.3 Procedimento .....	19
4.4 Parâmetros de aquisição da RM .....	20
4.5 Sequência de pulso com ruído minimizado .....	20
4.6 Processamento dos dados e estatística .....	21
5 RESULTADOS .....	23
6 DISCUSSÃO .....	30
6.1 Aspectos metodológicos .....	30
6.1.1 Sequência de pulso com ruído acústico minimizado .....	30
6.1.2 Inclusão de pacientes com audiometria normal .....	33
6.1.3 Avaliação do grau de incômodo do zumbido .....	34
6.1.4 Exclusão de indivíduos com histórico de depressão .....	35
6.2 Neuroimagem funcional em zumbido .....	36
6.3 Modelos que explicam o incômodo do zumbido .....	38
6.4 Cerebelo e cognição .....	42
6.5 BA 22 e BA 44 .....	44
6.6 Percepção emocional de um estímulo .....	45
7 CONCLUSÕES .....	49
8 REFERÊNCIAS .....	51

9 GLOSSÁRIO .....	65
10 ANEXOS .....	66

## **Lista de figuras**

Figura 1 – Diagrama do modelo neurofisiológico de Jastreboff.....	03
Figura 2 – Vias neurais descritas na teoria da percepção emocional de um estímulo .....	05
Figura 3 – Escala SAM modificada para o ambiente de RMf .....	18
Figura 4 – Esquema de apresentação de estímulos sonoros da técnica SPRAM.....	21
Figura 5 – Mapa da ativação cerebral no grupo zumbido durante estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	26
Figura 6 – Mapa da ativação cerebral no grupo controle durante estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	26
Figura 7 – Mapa da área cerebral mais ativada no grupo zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	27
Figura 8 – Mapa das áreas menos ativadas no grupo zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	28
Figura 9 – Estimativa da curva de resposta hemodinâmica no modelo de aquisição SPRAM .....	32
Figura 10 – Diagrama comparativo dos achados nos grupos controle e zumbido, segundo os circuitos neurais ventral e dorsal da percepção emocional de um estímulo .....	48

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com o sexo .....	16
Tabela 2 – Idade dos participantes e valores dos inventários de Beck e de Edimburgo de acordo com os grupos .....	16
Tabela 3 – Interpretação do questionário de severidade THI .....	17
Tabela 4 – Características clínicas e escalas de incômodo do zumbido em pacientes com audiometria normal no grupo zumbido .....	23
Tabela 5 – Regiões de maior ativação cerebral no grupo zumbido para estímulos sonoros de valência emocional desagradável (n=15) .....	24
Tabela 6 – Regiões de maior ativação cerebral no grupo controle para estímulos sonoros de valência emocional desagradável (n=20) .....	25
Tabela 7 – Análise comparativa GZ “versus” GC para estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	27
Tabela 8 - Esquema das áreas ativadas nos grupos controle e zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável .....	29

## Lista de abreviaturas

<b>AI</b>	alça inferior de ativação neural do modelo neurofisiológico
<b>AS</b>	alça superior de ativação neural do modelo neurofisiológico
<b>BA</b>	“Brodmann area”, área de Brodmann
<b>GC</b>	grupo controle – participantes sem zumbido
<b>GZ</b>	grupo zumbido – pacientes com zumbido
<b>CRH</b>	curva de resposta hemodinâmica
<b>CoA</b>	córtex auditivo
<b>CoF</b>	córtex frontal
<b>CoPF</b>	córtex pré-frontal
<b>CoPFDL</b>	córtex pré-frontal dorsolateral
<b>CoPFDM</b>	córtex pré-frontal dorsomedial
<b>CoPFVL</b>	córtex pré-frontal ventrolateral
<b>D</b>	à direita
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>Dr.</b>	doutor (a)
<b>E</b>	à esquerda
<b>et al.</b>	e outros
<b>ENIZ</b>	escala numérica de incômodo do zumbido
<b>FA</b>	“flip angle”, ângulo de inclinação
<b>fig.</b>	figura
<b>FOV</b>	“field of view”, campo de visão

<b>GCA</b>	giro do cíngulo anterior
<b>GFI</b>	giro frontal inferior
<b>GTS</b>	giro temporal superior
<b>Inc.</b>	“Incorporate”
<b>ME</b>	média etária
<b>NEX</b>	“numbers of excitations”, número de excitações
<b>OD</b>	orelha direita
<b>OE</b>	orelha esquerda
<b>p.</b>	página
<b>PET</b>	“positron emission tomography”, tomografia por emissão de pósitrons
<b>Prof.</b>	professor (a)
<b>RM</b>	ressonância magnética
<b>RMf</b>	ressonância magnética funcional
<b>SPECT</b>	“single photon emission computed tomography”, tomografia computadorizada por emissão de fóton único
<b>SPRAM</b>	seqüência de pulso com ruído acústico minimizado
<b>SNA</b>	sistema nervoso autônomo
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>tab.</b>	tabela
<b>TE</b>	“time to echo”, tempo ao eco
<b>THI</b>	“Tinnitus Handicap Inventory”, inventário de severidade do zumbido
<b>TR</b>	“time to repeat”, tempo de repetição
<b>TRA</b>	“tinnitus-related neural activity”, atividade neural relacionada ao zumbido.

v. versão

## Lista de símbolos

<b>cm</b>	centímetro
<b>dB NA</b>	decibel nível de audição
<b>dB NPS</b>	decibel nível de pressão sonora
°	grau
<b>Hz</b>	Hertz
>	maior que
±	mais ou menos
<	menor que
≤	menor ou igual que
<b>min</b>	minuto
<b>mm</b>	milímetro
<b>ms</b>	milisegundo
<b>mT/m</b>	militesla por metro
<b>p</b>	nível de significância
®	registrado
<b>s</b>	segundo
<b>t</b>	valor calculado no teste de “Student”
<b>T</b>	tesla

## **Lista de siglas**

<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CAPPesq</b>	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FMUSP</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## Resumo

Alves SCB. *Ressonância magnética funcional para avaliação do incômodo do zumbido em pacientes com audiometria normal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 69p.

**INTRODUÇÃO:** As terapias mais eficazes para zumbido são baseadas nos modelos psicológico e neurofisiológico, que teorizam que o incômodo existente é resultado da interação dinâmica dos centros auditivos, sistemas límbico e nervoso autônomo. Embora sejam amplamente aceitos na prática clínica, ainda necessitam validação científica. A ressonância magnética funcional (RMf) é um método objetivo capaz de identificar as áreas cerebrais descritas pelos modelos, como também a rede neural relacionada à percepção de estímulos emocionais, que ainda não foi investigada em estudos de zumbido. **OBJETIVOS:** 1) Baseado nos modelos que explicam o incômodo do zumbido, analisar as áreas corticais auditivas e não-auditivas em adultos normo-ouvintes com e sem zumbido, ativadas durante estimulação auditiva desagradável; 2) de acordo com a teoria da percepção de um estímulo emocional, avaliar se os pacientes com zumbido recrutavam a mesma rede neural para a percepção de sons desagradáveis que os indivíduos sem zumbido. **MÉTODOS:** Quinze pacientes com zumbido subjetivo crônico não-pulsátil (grupo zumbido, GZ) e 20 voluntários sem zumbido (grupo controle, GC), pareados por sexo e idade, foram submetidos à RMf (1.5 T). Os critérios de inclusão foram: indivíduos destros, audiometria normal, inventário de depressão de Beck < 20 pontos e escolaridade equivalente ao segundo grau completo. O paradigma incluiu sons do catálogo IADS (“International Affective Digitized Sounds”), validados para valência emocional e grau de estímulo, associado à escala análogo-visual SAM (“Self Assessment Manikin”), modificada para RMf. O paradigma foi praticado previamente em um simulador de RMf. A aquisição de imagens e a apresentação de estímulos foram realizadas através da técnica de seqüência de pulso com ruído acústico minimizado (SPRAM). **RESULTADOS:** O hipocampo esquerdo foi a área mais ativada no GC e não demonstrou atividade neural no GZ, no qual a maior ativação foi localizada na ínsula esquerda. Áreas auditivas (giro temporal superior e região ínfero-posterior do lobo temporal) e límbicas (ínsula) foram ativadas pelos sons desagradáveis em ambos os grupos. Na análise comparativa, a maior ativação no GZ ocorreu no cerebelo direito ( $p < 0,05$ ) e, no GC, no giro temporal superior esquerdo e giro frontal inferior esquerdo ( $p < 0,05$ ). **CONCLUSÕES:** A ativação paralela dos sistemas auditivo e límbico aos sons desagradáveis foi demonstrada nos pacientes com e sem zumbido. Entretanto, na comparação entre grupos, áreas límbicas e pré-frontais não foram significativamente mais ativadas em pacientes com zumbido. Sugere-se que o cerebelo direito, recentemente relacionado à função cognitiva, pode ser a área não-auditiva envolvida no incômodo do zumbido. Especula-se que o incômodo do sintoma esteja relacionado a anormalidades na percepção emocional, seja pela identificação exacerbada (via ínsula) de sons desagradáveis ou pela ausência de regulação da resposta afetiva (via hipocampo) a este estímulo.

Descritores: Zumbido, Imagem por ressonância magnética, Neuroanatomia, Vias auditivas, Emoções, Cognição.

## Summary

Alves SCB. *Analysis of tinnitus-related annoyance in patients with normal audiometry using functional magnetic resonance imaging* [thesis]. 2008. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 69p.

**INTRODUCTION:** The most successful tinnitus therapies are based on the psychological and the neurophysiological models, which suggest that tinnitus-related annoyance results from the dynamic interaction of auditory brain centers, limbic and autonomic nervous systems. Although these models have been largely accepted in clinical practice, they lack experimental support and validation. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) offers the opportunity to identify those brain regions pertinent to each model, and studies the neural network involved in the theory of emotion perception of stimuli. The latter has not been thoroughly investigated in tinnitus. **OBJECTIVES:** 1) Based on the models of developing tinnitus-related annoyance, analyze the cortical areas (auditory and non-auditory) in normal hearing individuals with and without tinnitus, activated by unpleasant auditory stimulation; and 2) according to the theory of emotion perception of acoustic stimulus, evaluate whether the patients with tinnitus were using the same neural network for perception of unpleasant sounds than the subjects without tinnitus. **METHODS:** Fifteen subjects with chronic subjective non-pulsatile tinnitus (tinnitus group, TG), and 20 healthy volunteers (control group, CG), matched for gender and age, were submitted to 1.5 T fMRI. Inclusion criteria consisted of normal pure-tone audiogram, right-handedness, Beck depression inventory < 20 points, and formal education level > 11 years. The paradigm comprised sounds from IADS (International Affective Digitized Sounds) with validated emotional valence and arousal, and a modified visual-analog Self Assessment Manikin (SAM) scale. All individuals previously practiced the task in a mock scanner. Image acquisition and stimuli presentation were designed using the silent event-related method, in which the scanner acoustic noise effects were minimized during brain activation detection. **RESULTS:** The left insula presented the highest neuronal activity in the TG, which showed no activity in the hippocampus. In the CG, the activation was markedly present in the left hippocampus, and was barely found in the insula. Unpleasant sounds activated auditory areas (superior temporal gyrus, inferior-posterior temporal lobe) and the limbic system (insula) in both groups. When the groups were compared, the right cerebellum was the most activated brain area in the TG ( $p < 0.05$ ), and CG showed the highest activation in the left superior temporal gyrus and the left inferior frontal gyrus ( $p < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Parallel activation of auditory and limbic systems was demonstrated in both tinnitus and control patients. However, limbic and prefrontal areas were not significantly more activated in patients with tinnitus. The right cerebellum, recently described to have cognitive function, may be responsible for integrating the brain centers involved in the annoyance of tinnitus. In addition, we suggested that tinnitus-related annoyance may be secondary to emotion perception abnormalities, either a higher identification of emotional significance of

the unpleasant sounds (via insula), or a lack of regulation of individual affective reaction (via hippocampus).

Descriptors: Tinnitus, Magnetic resonance imaging, Neuroanatomy, Auditory pathways, Emotions, Cognition.

# ARTIGO

## HEARING RESEARCH

### Guide for Authors

#### **1. Aims and scope**

The aim of the journal is to provide a forum for papers concerned with basic auditory mechanisms. Emphasis is on experimental studies, but theoretical papers will also be considered. The editor of the journal is prepared to accept original research papers in the form of the full-length papers, methodological papers, letters to Editor, and reviews. Papers submitted should deal with neurophysiology, ultra-structure, psychoacoustics and behavioral studies of hearing in animals, and models of auditory functions. Papers on comparative aspects of hearing in animals and man, and on effects of drugs and environment contaminants on hearing function will also be considered. Clinical papers will not be accepted unless they contribute to the understanding of normal hearing functions. Authors may suggest one or two reviewers from the Editorial Board for consideration by the Editor. The act of submitting a manuscript to the Journal carries with it the right to publish that paper and implies the transfer of the copyright from the author to the Publisher.

#### **2. Types of Papers**

# *Research papers* should deal with original research not previously published or being considered for publication elsewhere. These papers should provide a survey, evaluation and critical interpretation of recent research results and concepts in the fields covered by the Journal.

# *Methodological papers* should describe the methods for the recording, collection, and/or analysis of data relevant to understanding how the auditory system works. Manuscripts must describe the method in sufficient detail to enable others to implement or replicate the method or procedure. Manuscripts must demonstrate that the method actually works; and should be applied to real data.

# *Letters to the Editor* should be comments on or clarifications of articles published in the Journal.

# *Announcements* that the Editor considers to be of interest of readers of the Journal will also be considered for publication.

#### **3. Submission procedure**

You are strongly urged to submit your manuscript to Hearing Research electronically via [ees.elsevier.com/heares](https://ees.elsevier.com/heares)

All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests, take place by e-mail.

If you be unable to submit via the web, please contact the Editorial Office at [heares@elsevier.com](mailto:heares@elsevier.com) for advice.

#### **4. Preparation of manuscripts**

*Formats.* We accept most word processing formats, but Word, WordPerfect or LaTeX is preferred. The file extension should provide information about the digital format used. The text should be in single-column format. Keep the layout as simple as possible. Do not embed graphically designed equations or tables. Put them on a separate page, and note in the manuscript where the equations should appear.

*General.* Please write your text in good English (American and British usage is accepted but not a mixture of these). Use double spacing and wide (3cm) margins. Check spelling carefully.

The title should be concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems.

The Author's affiliation address (where the actual work was done) should be listed below the Author's names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after each Author's name. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and the e-mail address of each Author.

*Corresponding author.* Clearly indicate who is willing to handle correspondence at all stages of referring and publication and post-publication. Provide telephone and fax numbers (with country and area code), e-mail address and complete postal address.

*Abstract.* For full-length research and review papers a concise and factual abstract is required, not exceeding 200 words (on page 2 of the manuscript). Avoid references in the abstract.

*Keywords.* The abstract should be followed by 3 to 6 key words which will be used for indexing purposes.

*Sections.* Research papers should be divided into sections: Introduction, Material and methods, Results, Discussion, References.

If the work that is reported involves experimentation on animals has been approved by a specific university's Animal Care and Use Committee, and that studies involving humans have been approved by the Institutional Review Board of the university where the study is performed. If these options do not apply, please contact the Editor.

If drugs or other substances that are not commercially available are used in the studies that are reported, information on how to obtain these substances must be included so that other researchers can replicate the studies.

*Tables.* Tables should contain only horizontal lines and each should have a descriptive heading (legend) above the table. Footnotes and explanations if applicable should be placed underneath each table.

*Figures* (see below).

*Acknowledgments.* Please acknowledge, including information on grants received in a separate section before the reference list.

*References.* Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). References should be listed in alphabetical order on a separate sheet and appear in the text according to the Harvard system. More than one paper by the same author in the same year must be identified by the letters a, b, c, etc., placed after the year of publication. In the text, when referring to a work by three or more authors, the name of the first author should be given followed by 'et. al.'. Literature references must consist of names and initials of all authors, year, title of paper referred to, volume number and first and last pages of the paper. For books,

the publisher and place of publication are also needed. Periodicals (i), books (ii) and edited volumes (iii) should appear in the reference list as follows:

(i) Zhong, S.-X., Liu, Z.-H., 2004. Immuno-histochemical localization of the epithelial sodium channel in the rat inner ear. *Hear. Res.*, 193(1-2) 1-8.

(ii) Moller, A.R., 2000. *Hearing: Its Physiology and Pathophysiology*, Academic Press, San Diego, CA.

(iii) Mills, J.H., Boettcher, F.A., Dubno, J.R., Schmiedt, R.A., 1996. Psychophysical and evoked response studies of aged subjects: masking by low noise. In: Axelson, A., Borchgrevink, H., Hamernick, R., Hellstrom et al. (Eds), *Scientific Basis of Noise-Induced Hearing Loss*. Thieme Medical Press, New York, pp. 181-192.

Abbreviations of journal titles should conform to the List of Serial Word Abbreviations, International Serials Data System, 20, rue Bachaumont, 75002, Paris, France. ISBN: 2-904938-02-8.

For further information, please go to [www.elsevier.com/locate/guidepublication](http://www.elsevier.com/locate/guidepublication).

## 5. Figures

A detailed guide to electronic artwork is available on our website (<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>). Submitting your artwork in an electronic format helps us to produce your work to the best possible standards, ensuring accuracy, clarity and a high level of detail. Number the illustrations according to their sequence in the text. Use a logical naming convention for your artwork files, and supply a separate list of titles and the software used.

Use one of the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Helvetica, Times, Symbol. Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork. Save text in illustrations as graphics, or enclose the font. Please do not embed graphics in your word processing file. Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please save as or convert the images to one of the following formats: .eps, .tiff, .jpg.

*Size.* For *Hearing Research* the figures should be prepared for either single (84mm) or double column (178mm) width. Ensure that the resolution of the figures at their correct size in the journal will be at least 1000 dpi for line drawings and 500 dpi for half-tone and colour illustrations.

*Free web colour illustrations.* If, together with your accepted article, you submit usable colour figures, then Elsevier will ensure, at no additional charge, which these figures will appear in colour on the Web (e.g., Science Direct and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. For colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for colour in print, or on the Web only. Because of technical complications which can arrive by converting colour figures to gray-scale, for the printed version you should not opt for colour in print. In addition, please submit usable black and white versions of all the colour illustrations. Please make sure that artwork files are in an acceptable format (.tiff; .eps or MS office files) and with the correct resolution (500 dpi).

*Cover illustration.* Authors are encouraged to submit interesting files for possible publication on the front cover of an issue of this journal; the figure should be part of or related to the Author's article.

*Figure captions.* Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title and a description. Keep text in the illustrations themselves to a minimum, but explain all symbols and abbreviations used. Supply all captions together on a separate page.

## **6. Preparation of supplementary data**

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including Science Direct: <http://www.sciencedirect.com>. To ensure that your submitted material is directly usable, please provide data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit [www.elsevier.com/authors](http://www.elsevier.com/authors). When supplementary files are applied, an additional ‘supplementary’ figure list should also be submitted. Any supplementary material that is not directly referred to from within the text of your manuscript should be referred to via use of a footnote to the article title. In addition, it is also recommended that a short description is provided for each supplementary file supplied. When published online, the descriptive texts will appear as captions alongside links to the relevant supplementary files, an example layout of online supplementary material can be viewed at <http://authors.elsevier.com/ArtworkInstructions.html?dc=A149>. Please note that any supplementary material supplied is subject to the normal peer review process.

## **7. Proofs**

When your manuscript is received by the Publisher, it is considered to be in its final form. Proofs are not regarded as ‘drafts’. One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding Author to be checked for typesetting/editing errors. No changes in, or additions to, the accepted (and subsequently edited) manuscript will be allowed at this stage. Proofreading is solely your responsibility. A form with queries from the copy editor accompanies your proofs. Please answer all queries and make any corrections required.

The proofs should be checked carefully and returned by e-mail or (air) mail within 48 hours of receipt (also in case of corrections).

As only one set of corrections will be accepted; please ensure that you send as all your corrections to us together in one communication. If changes in meaning are made, the manuscript may have to be re-reviewed.

## **8. Offprints**

A PDF file or offprint may be ordered by filling in and returning to the Publisher the order form that is sent to the corresponding author. Per contribution 25 free offprints will be made available should the PDF file not be required.

## **9. Copyright**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), which is not under consideration for publication elsewhere, which its publication is approved by all Authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the Publisher. Upon acceptance of an article, Authors will be asked to transfer copyright (for more information, please go to <http://www.elsevier.com/authorsrights>). This transfer will ensure the widest possible dissemination of information. A 2 paper letter will be e-mailed to the corresponding Author, confirming receipt of the manuscript. A form facilitating transfer of copy right will be provided. The corresponding Author must sign it on behalf of all authors and return both pages to the Publisher.

#### **10. Information on accepted papers**

For enquiries relating to the submission of articles including electronic submission, please go to <http://www.elsevier.com/authors>. The link <http://www.elsevier.com/trackarticle> provides the faculty to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for question relating to proofs are provided after registration of an article for publication. For publication data and offprint of your paper, please contact Elsevier B.V., Author Support Department, P.O. Box 2759, 1000 CT Amsterdam, The Netherlands; Fax: +31-20-485-3752; e-mail: [authorsupport@elsevier.com](mailto:authorsupport@elsevier.com) or visit the website: <http://www.elsevier.com/authors>.

**From: Hearing Research [heares@elsevier.com]  
Sent: Monday, October 06, 2008 12:53 PM  
To: Batezati, Silvia  
Subject: A manuscript number has been assigned: HEARES-D-08-00176**

**Ms. Ref. No.: HEARES-D-08-00176  
Title: Analysis of the Psychophysiological Models of Tinnitus using Functional  
Magnetic Resonance Imaging  
Hearing Research**

**Dear Dr. Batezati-Alves,**

**Your submission entitled "Analysis of the Psychophysiological Models of  
Tinnitus using Functional Magnetic Resonance Imaging" has been assigned the  
following manuscript number: HEARES-D-08-00176.**

**You may check the progress of your paper by logging on to the Elsevier  
Editorial System as an Author. The URL is <http://ees.elsevier.com/heares/>.**

**Your username is: batezatis  
Your password is: batezati-a7487**

**Thank you for submitting your work to this journal.**

**With kind regards,**

**Kristine Domingo  
Journal Manager  
Hearing Research**

**Analysis of the Psychophysiological Models of Tinnitus using  
Functional Magnetic Resonance Imaging**

**Silvia C. Batezati-Alves**, M.D.<sup>1,2</sup>, batezatis@upmc.edu

**Tanit Ganz Sanchez**, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, tanitsanchez@gmail.com

**Maria Elisabete Bovino Pedalini**, Ph.D.<sup>1</sup>, betepedalini@terra.com.br

**Antonio Cesário Cruz Jr.**, B.S.<sup>2</sup>, antonio.cesario.junior@gmail.com

**Vivian de Souza Sacomano**, M.S.<sup>2</sup>, visacomano@hotmail.com

**Mariana Penteado Nucci da Silva**, B.S.<sup>2</sup>, nuccimar@gmail.com

**Marcos Akiba**, M.D.<sup>2</sup>, akiba\_marcos@yahoo.com

**Edson Amaro Jr.**, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, edson.amaro@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Otolaryngology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil  
(255 Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Ave, 6<sup>th</sup> floor, São Paulo, SP, Zip code: 05403-010, Phone: 55-11-30852278)

<sup>2</sup> Department of Radiology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil (255  
Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Ave, 3<sup>rd</sup> floor, São Paulo, SP, Zip code: 05403-010,  
Phone: 55-11-30697918)

**Corresponding author:**

**Silvia C. Batezati-Alves, Address: 125 Meyran Ave, Room 216, Loeffler Building, Pittsburgh, PA, USA, 15232, Phone: 1-412-973-9669, Fax: 1-412-383-8336, E-mail: batezatis@upmc.edu**

**ABSTRACT**

We aimed to identify the activation of auditory and non-auditory areas pertinent to the psychophysiological models of tinnitus applying functional magnetic resonance imaging (fMRI) in normal hearing individuals with (n=15, tinnitus group, TG) and without (n=20, control group, CG) tinnitus during unpleasant auditory stimulation from the International Affective Digitized Sounds. Parallel activation of auditory and limbic systems was demonstrated in both groups. However, the comparative analysis did not show the most significant activation within the limbic system for the TG. Instead, it was demonstrated within the right cerebellum. Second, although in normal-hearing individuals the perception of sounds usually causes high neural activity in the superior temporal gyrus, it was significantly less activated in the TG, which may be the first signal of tinnitus-related abnormality within the auditory pathways. Finally, even though the prefrontal activity was previously highlighted in patients severely annoyed by tinnitus, the left inferior frontal gyrus in the TG showed lower neural activity in patients who were slightly to moderately handicapped by tinnitus than the CG. We suggest that the cerebellum, recently described to have cognitive functions, may be responsible for integrating the brain centers involved in the tinnitus-related annoyance. Additional fMRI studies involving paradigms that elicit fear may properly unveil the prefrontal involvement in the tinnitus-related annoyance.

**Key words:** Tinnitus; Functional MRI; Auditory pathways; Emotions; Cognition

## **INTRODUCTION**

Tinnitus is a conscious perception of sound in the ears without the presence of a corresponding external sound (McFadden, 1982; Jastreboff, 1990); thus, it may be described as a phantom auditory perception (Colles, 1998). According to the National Institute of Health, 44 million Americans suffer from tinnitus (Sanchez, 1997a; Hoffman and Reed, 2004). In 15 to 25% of the cases the tinnitus may significantly interfere with the quality of the patients' life, affecting their sleeping pattern, mental concentration, emotional equilibrium, and attendance to social activities (Sanchez T et al, 1997a; Coelho et al., 2004; Lima, 2005; Lima et al., 2007).

For many years, both clinicians and researchers neglected the study of tinnitus. Great effort has been spent of late, to correlate the different psychoacoustic characteristics of tinnitus to specific treatments or to the level of its annoyance (Sanchez, 1998, 2003; Henry and Meikle, 2000), without reaching valid conclusions. Likewise, in the medical approach, we lack an effective treatment, mostly because we do not have sufficient information about the symptom.

The main current approaches for the management of tinnitus - cognitive behavioral therapy and tinnitus retraining therapy (TRT) - are based on the psychological (Hallam et al., 1984) and the neurophysiological models (Jastreboff, 1990), which were mostly developed from patient's observations and animal studies.

Although they are largely accepted in clinical practice, they still lack experimental support and validation.

Hallam et al. (1984) were the first to describe the psychological model, suggesting that the pathological basis of tinnitus is “some neurophysiological disturbance in the auditory system at any point between periphery and cortex” (Mckenna, 2004). In turn, the neurophysiological model states that tinnitus is the result of a dynamic interaction of some centers of the central nervous system, including auditory and non-auditory pathways (Jastreboff, 1990). Both models suggest that tinnitus becomes problematic because it may be associated with something negative or unpleasant in the patient’s life (Jastreboff et al., 1994; Mckenna, 2004).

Thus, current neurophysiological studies pay attention to the involvement of auditory and non-auditory cortical areas in the genesis of tinnitus-related annoyance (Cacace, 1999). The development of contemporary neuroimaging modalities, especially functional magnetic resonance (fMRI), presented a new perspective to the research, in which objective methods are applied to detect and localize the tinnitus-related neural activity. Since 1995, fMRI has been applied in multiple studies (Cacace, 1995, 1999) to identify cortical auditory areas (primary and secondary auditory cortex; Smits et al., 2005), subcortical auditory areas [medial geniculated body (Melcher et al., 2000; Smits et al., 2005), and inferior colliculus (Melcher et al., 2000)], non-auditory areas [limbic system related to emotion (Cacace, 2003; Tyler et al., 2006), and frontal areas related to emotion and attention (Doeller et al., 2003)], in order to determine the role of these areas in the development of tinnitus.

In turn, our approach involves using fMRI to study the emotion perception of acoustic stimuli in patients suffering from tinnitus. Emotional perception is of interest, as others have correlated tinnitus to a multidirectional psychosomatic interaction (Hallam et al., 1984; Mckenna, 2004). In addition, our study focuses on the processing of unpleasant acoustic stimuli, which addresses the Jastreboff's model that suggests a correlation between the degree of annoyance of tinnitus and its negative relevance in the patients' life (Jastreboff, 1990; Mckenna, 2004).

Due to the arguments presented, we aimed to analyze those neural systems involved in emotion perception of acoustic stimuli, especially unpleasant emotional valence sounds, using fMRI in subjects with and without tinnitus. Analyzing the auditory and non-auditory areas, and correlating these findings to the theories asserted by both current models of developing tinnitus, we seek to correlate potential findings to a higher level of annoyance in tinnitus patients.

## **MATERIAL AND METHODS**

The present study was developed through collaboration of the Tinnitus Research Group of the Department of Otolaryngology, and the Functional Neuroimaging Laboratory (NIF) of the Department of Radiology from the University of São Paulo School of Medicine (Brazil).

### *Participants*

Patients were recruited from the Tinnitus Clinic at the University of São Paulo School of Medicine, and healthy volunteers were selected from the local community (medical doctors, patients' relatives or acquaintances, and university staff members). The study group consisted of patients complaining of subjective non-

pulsatile chronic tinnitus from diverse etiologies for at least 3 months (tinnitus group, TG). Volunteers for the control group (CG) were included in the study if they reported good health and no history of neurological, psychiatric, and/or otological diseases. Additional inclusion criteria for both groups comprised the following: normal pure-tone audiogram (thresholds equal to or below 25dB HL from 250 to 8000 Hz), confirmed by the GSI 61 Clinical Audiometer ® (Grason-Stadler, Inc., Madison, USA); right-handedness as assessed by the Edinburgh inventory (Olfield, 1971; Knecht et al., 2000; table 1); Beck depression inventory score below 20 points (Beck et al., 1961, 1998; Gorestein and Andrade., 1998; table 1); and formal education level equal to or above 11 years. Subjects were excluded from the study if they had claustrophobia; suspected or proven pregnancy; metallic prosthesis or pacemaker devices; or current use of psychotropic medication.

The TG comprised fifteen patients (3 men, 12 women), with ages ranging from 18 to 62 years (mean age  $40.05 \pm 11.65$  years; table 1), and the CG consisted of 20 volunteers (six men, 14 women), ranging in age from 27 to 59 years (mean age  $40.20 \pm 7.85$ ; table 1). Patients with tinnitus answered a Brazilian Portuguese validated questionnaire called the tinnitus handicap inventory (THI), which identifies the degree of annoyance that tinnitus is causing in the patient's life (Newman et al., 1996; Ferreira et al., 2005; Schmidt et al., 2006). The THI score ranged from 14 to 54 points, classifying the patients as slightly handicapped (0-16 points, n=3), mildly handicapped (18-36 points, n=9), and moderately handicapped (38-56 points, n= 3; table 2).

### *Paradigm*

The stimuli applied in the event-related paradigm consisted of sounds with validated emotional valences and arousal, as well as a visual analog scale that was modified for the fMRI environment. First, we selected 75 acoustic stimuli from the International Affective Digitized Sounds (IADS), which comprises an array of 116 naturalistic and daily sounds standardized to experimental investigations of emotion and attention (Bradley and Lang, 1999). The mean ratings for the pleasant, neutral, and unpleasant sounds were 7.02, 4.94, and 2.7, respectively, and mean arousal ratings were 5.16, 4.59, and 6.94 for pleasant, neutral, and unpleasant sounds, respectively, based on the IADS norms <sup>1</sup> (Bradley and Lang, 2000). Originally each IADS clip lasted six seconds. Due to the silent-event related (SER) design that required a stimulus' duration of three seconds, we converted all selected IADS from six to three seconds using Cool Edit Software ® (Syntrillium Software, now Adobe Audition, Adobe Systems Inc., San Jose, California, USA). This adaptation of the original stimuli was not statistically different from the original ratings for valence, arousal and control dimensions of the 6-second sound in eleven normal volunteers inside a mock MRI scanner (unpublished data).

In addition, the Self Assessment Manikin (SAM) scale, developed by Peter Lang in 1980, was modified and applied in the present study. The original scale is comprised of three parts, each consisting of nine options, to classify an emotional stimulus, according to emotional valence, arousal and control dimensions of emotion

---

<sup>1</sup> The IADS (Bradley &Lang, 1999) is available on CD-ROM, and can be obtained on request from the authors at the NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, BOX 100165 HSC, University of Florida, Gainesville, FL 32610-0165, USA. IADS catalog numbers used in this study are as follows: pleasant: 109, 110, 111, 112, 113, 151, 200, 201, 205, 220, 221, 226, 230, 270, 351, 352, 353, 370, 401, 601, 721, 724, 802, 810, 811, 812, 815, 816, 820, 826; neutral: 171, 251, 320, 322, 325, 410, 425, 500, 602, 700, 701, 704, 720, 722, 723; unpleasant: 106, 115, 116, 130, 252, 276, 277, 278, 279, 280, 285, 286, 290, 291, 292, 319, 380, 420, 422, 424, 501, 502, 600, 626, 698, 706, 709, 711, 712, 730. The numbers used to nominate the sounds are the original IADS numbers in order to remain the same normative proposal of their study.

(Lang, 1980). Only the initial, middle and final figures of each part were chosen in this experiment because of time constraints of the SER fMRI paradigm design and button-type responses inside the MRI scanner. The modified SAM, according to the emotional valence dimension, classified the sound as pleasant (happy manikin), neutral (center's manikin) and unpleasant (unhappy manikin) (figure 1A). The second part of the modified scale classified the arousal dimension of emotion as excited (left manikin), neutral (center's manikin) and calm (right manikin) (figure 1B). The third part of the original scale that describes the control dimension was not used in the experiment (Bradley and Lang, 1994, 1999, 2000). The present work will analyze and describe specifically the brain activation during unpleasant sounds.

### *Study Design*

Stimuli were presented to individuals by MRI compatible headphones (MRI Technologies, USA) at 80 db HL, individually checked by a decibel meter (Instrutemp ®, DEC-200 model, São Paulo, Brazil). At the same time, they were able to see the modified SAM scale projected on a screen, using a multimedia projector covering 10° of subjects' visual field. Subjects were instructed to choose the corresponding emotional valence and arousal components using the SAM scale upon the presentation of each sound. After each sound, subjects were presented with the modified Manikin pictures (figure 1A), and chose the picture that best corresponded to their feelings. Whenever they pressed the button for valence choice, a second picture with the arousal manikin (figure 1B) was presented, following which subjects had to decide about how excited they felt with the same sound (three choice forced response: excited, normal, calm). We instructed the participants to respond as accurately and as quickly as possible.

In order to be familiar with the environment of the magnetic resonance machine, subjects heard 45 sounds selected from the IADS and practiced the tasks inside a mock scanner. This consisted of an original MRI scanner, without magnetic field, and equipped with exactly the same devices, including a recorded sound of the ambient noise from the MRI scanner used in the fMRI experiment. Next, all subjects listened to a new set of sounds selected from the IADS (30 acoustic stimuli) in the real fMRI experiment. A new set of sounds was applied to avoid a possible involvement of auditory memory, which would introduce a bias that may interfere with the classification of sounds.

#### *MRI Scanning Parameters*

The study was performed in a 1.5 T General Electric MR system ® (33mmT/m). Prior to the functional scanning, anatomical images were acquired to assist localization of activation using a T1-weighted images (FSGR/ TR: 15 ms/ TE: 5 ms/ FOV: 20 x 15 cm/ matrix: 256 x 192 voxels/ NEX: 1/ width: 1.5mm/ spacing: 0 mm/ flip angle: 25°), with the acquisition time of 5 min 26 s. The acquisition comprised twenty-four slices oriented according to the bi-commissural plane, providing full brain coverage. In addition, the functional image acquisition was performed by echo gradient sequence, Cartesian echoplanar BOLD (TR: 9 s/ TE: 40 ms/ FOV: 20 cm/ matrix: 64 x 64 voxels/ width: 5 mm/ spacing: 0.5 mm/ flip angle: 90°/silent time: 7 s) to produce a spatial resolution of 3.125 x 3.125 x 5 mm, and a temporal resolution of 2.25 s.

#### *SER Design*

fMRI data were acquired using a specific technique to minimize the acoustic interference originated by the scanner noise, according to the silent event-related (SER) presentation scheme. The sounds were presented intermixed with the MRI scanner noise, minimizing significantly the scanner acoustic noise effect during the stimulus presentation and the brain activation detection. In addition, we used a variable jittered compressed acquisition (GRE-EPI, TR 2 s, silent gap 7 s; Amaro et al., 2001, 2006), in which the stimulus onset asynchronicities were varied according to a Poisson distribution, and the conditions were altered randomly. Each segment of the experiment took twelve minutes, and each individual was tested in three segments. The presentation order was balanced for all individuals. For each individual, sequences of three seconds for each condition of the same selected emotional valence (pleasant, neutral and unpleasant) were presented subsequently, thus providing two points in the hemodynamic response function (HRF) curve for each condition (Amaro et al., 2002; figure 2).

#### *Data Processing*

Pre-processing was performed for movement and spin history correction. The BOLD effect was modeled using Poisson functions, and statistical inference was based on the non-parametric approach with Talairach maps (Talairach and Tournoux, 1988) threshold at  $p < 0.05$  (XBAM\_v3.4, Brain Activation Mapping, London, UK; Brammer and Bellmore, 1996). The authors considered the most activated area according to the smallest probability level, calculated individually.

The local ethics review board at the University of São Paulo approved the study, and informed consent was obtained before the experiment.

## RESULTS

### *Tinnitus Group Map Analysis for Unpleasant Sounds*

The exposure to unpleasant sounds in the tinnitus group resulted in clusters found in the superior temporal gyrus (STG) bilaterally, right inferior-posterior temporal lobe, right middle temporal gyrus, insula bilaterally, primary visual cortex bilaterally, cerebellum bilaterally and left thalamus (table 3). The insula was more activated bilaterally, but predominantly on the left side, followed by the STG, also predominantly on the left (table 3). In addition, the thalamus and the cerebellum demonstrated high levels of BOLD activation bilaterally (table 3).

### *Control Group Map Analysis for Unpleasant Sounds*

Presentation of unpleasant sounds was associated with positive BOLD effect in right STG, left inferior temporal gyrus, left infero-posterior temporal lobe, hippocampus bilaterally, right insula, cerebellum bilaterally, right primary visual cortex, right inferior frontal gyrus (ITG), right thalamus and right putamen (table 4). The left hippocampus was found in the center of the largest cluster detected during listening to unpleasant sounds, followed by the right primary visual (parastriate) cortex, and the right STG (table 4).

### *Analysis of Activation of the Limbic Structures*

The BOLD effect was found in the insula (bilateral) of the patients with tinnitus (table 3). The left insula was found in the center of the largest cluster detected during listening to unpleasant sounds in the TG, and no activation was found in the hippocampus for such patients (table 3). In the CG, the hippocampus demonstrated BOLD activity for unpleasant sounds bilaterally, and the clustered centered at the left hippocampus was the largest area and the most significant p value

in this analysis (table 4). Also, the right insula was found activated for unpleasant sounds in the CG (table 4).

#### *Comparative Analysis between Tinnitus and Healthy Patients*

When both groups were compared, we found significantly higher activation of the cerebellum in the TG (table 5; figure 3). In addition, significantly low BOLD effect was found in the left STG, and in the left ITG for the patients with tinnitus (table 5; figure 3).

## **DISCUSSION**

#### *Methodological Aspects*

Several methodological concerns had to be solved during the design phase of our study, especially related to the inclusion of patients with normal audiometry, and the survey of subjects using methods that measure the tinnitus-related annoyance.

First, one of the inclusion criteria consisted of normal pure-tone audiogram because we intended to isolate the abnormalities related to tinnitus from those related to hearing loss, which by itself can result in abnormal auditory cortex activation at fMRI (Moore, 2005). Zhang et al. (2006) reaffirmed the distinct functional activation areas evoked by pure tones between healthy and sensorineural hearing loss subjects. Healthy subjects had a more intense activation than the hearing loss subjects in several temporal areas, including the left STG. In our study, the left STG showed significantly intense activation for normal hearing participants without tinnitus, compared to those with tinnitus, in agreement to the pattern of activation described by Zhang et al. (2006). Although our patients with tinnitus also have normal hearing, they presented lower activation of the left STG. Tinnitus can be the first symptom of hearing loss or the first signal of certain sensibility within auditory pathway (Sanchez

et al., 2005). This functional finding in normal hearing patients with tinnitus may be correlated with the clinic, and the lower activation of the left STG may represent the first symptom of some alteration within auditory pathway.

In addition, the TG had a THI score ranging from 14 to 54 points, including patients who were slightly to moderately handicapped (table 2). We did not identify any patients with severe and catastrophic handicaps (58-76 and 78-100, respectively) during patient recruitment. Our findings suggested that the patients with tinnitus and normal hearing may have lower level of annoyance than those whom experience tinnitus associated with hearing loss. Others, using diverse tools to measure tinnitus-related annoyance, had already suggested that tinnitus in patients with normal hearing may be less annoyed by the symptom (Sanchez et al., 2005; Savastano, 2008). This may be responsible for the absence of expected brain activation and for a lower level of significance of findings at the limbic system. Even though the normal audiometry was an important inclusion criterion, that may have created a bias, and we selected more patients who suffer lower tinnitus annoyance.

#### *Application of Functional Imaging in Tinnitus*

The novel idea that tinnitus could be imaged was initially proposed by Sasaki et al. (1980), based on an animal model using autoradiography and a glucose tracer (<sup>14</sup> C) 2-deoxyglucose. After his seminal work, other techniques for spatially mapping brain function, such as single photon computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) and fMRI, have also been applied to individuals with tinnitus (Arnold et al., 1996; Cacace, 1999).

The fMRI was the last mapping function technique to be introduced for the study of tinnitus. In 1995, Cacace et al. (1995, 1999) reported activation in posterior

lateral areas of auditory cortex, associated with individuals presenting gaze-evoked tinnitus. Since then, fMRI has been applied to tinnitus in a few studies (Cacace et al. 1995, 1999; Cacace 1997, 1999; Levine et al. 1997, 1998; Guimarães et al., 1998; Melcher et al., 2000, 2002, 2005; Folmer et al. 2002; Sigalovsky et al., 2002; Domènech et al., 2005; Kovacs et al., 2005; Smits et al. 2005, 2007) searching for tinnitus-related neural activity (TRA) and abnormalities, using various paradigms.

Our approach differs slightly as our method was not designed to identify and isolate the TRA. We focused on studying the auditory processing of sounds that differs in emotional valence, based on the hypothesis that patients suffering from tinnitus present abnormalities in the emotion perception of unpleasant sounds. This hypothesis was developed based on observations by Hallam et al. (1984) who correlated tinnitus to a multidirectional psychosomatic interaction (psychological method of tinnitus), and Jastreboff (1990), who explained that the annoyance of tinnitus may be related to something negatively relevant in the patients' life (neurophysiological model). In addition, we intended to study the neural network correlation between temporal, prefrontal, and limbic brain structures, which is suggested by such models, based on mostly experimental and clinical observations.

#### *Models of Tinnitus Suffering*

Brain imaging studies have the potential to delineate the neural networks presented by the theories of tinnitus experience. As cited before, the two main current approaches to tinnitus management are the 'psychological' approach that seeks to understand and treat tinnitus within a cognitive behavioral model, and the 'neurophysiological' approach that suggests that tinnitus distress can be understood within a classical conditioning paradigm (McKenna, 2004).

The neurophysiological model describes several feedback loops in the perception of tinnitus. The ‘lower loop’ describes a feedback system between the detection of tinnitus, limbic and ANS activity, and it is suggested that this system operates at a subconscious level without the need for conscious awareness. The ‘upper loop’ describes a feedback system again involving detection, limbic, and ANS activity but also the conscious evaluation of tinnitus (i.e. beliefs about the significance of the noise; Jastreboff, 1990). It was suggested by Jastreboff (1999) that the lower loop is dominant in the majority of tinnitus patients, and stresses the importance of unconscious conditioning over conscious cognitive processes (Mckenna, 2004).

In most of his published work addressing the neurophysiological models, Jastreboff cited the participation of prefrontal and other cortical areas besides limbic system in the ‘upper loop’, but he did not specify which cortical areas. In a book chapter published in 2004, we find a more elaborate description of the upper loop, in which he cited that “when the tinnitus signal becomes highly significant, brain centers involved in attention are involved besides the limbic system. Other centers, such as the prefrontal cortex (tendency to perseveration, problems with task switching), and the cerebellum (e.g, multisensory integration, interaction with somatosensory system) must be considered in clinically significant tinnitus” (Jastreboff, 2004).

The participation of the cerebellum in the ‘upper loop’ described by Jastreboff is supported by our results, which showed a significantly higher activity of the right anterior pole of the cerebellum for unpleasant sounds in the patients with tinnitus ( $p < 0.05$ , table 5, figure 5). As expected, the cerebellum may be integrating

functions of the brain of particular relevance to cognition and behavior, helping the exacerbated perception of tinnitus. In addition, due to the fact that the lateral aspect of anterior lobe of the cerebellum showed the highest BOLD activity in tinnitus, it is possible to speculate that the patients with tinnitus are acquiring the unpleasant sounds more significantly than the healthy controls. The lateral cerebellum has been associated with the acquisition and discrimination of sensory information (Gao et al., 1996). Patients with tinnitus may be highly processing the unpleasant sounds: thus, they may have a link to unpleasant emotions, as suggested by the models.

Both models of developing tinnitus have much in common, but differ in the emphasis of the role of cognition and classical conditioning within the process of tinnitus perception, suffering and treatment. While the neurophysiological model includes a cognitive component ('upper loop'), but asserts that this component is not critical, and that the 'lower loop' is dominant in most tinnitus patients, the psychological model gives a central role to the beliefs and their manipulation. Our findings related to the cerebellum suggest that cognition processes play an important role in the perception of the tinnitus. Besides the different emphasis on cognition between the models, both therapies pay attention to cognitive processes, indicating patient-oriented counseling as an important step. Others have demonstrated the importance of counseling for the treatment of tinnitus (Tyler, 2006).

We agree with many aspects advocated by the neurophysiological model, such as the minor importance of the cochlea in tinnitus distress, the significant role of the CNS and ANS in the perception of tinnitus, and the treatment based on removing the negative emotion associated with tinnitus through the direct counseling. This model is sufficiently broad in scope to accommodate new

information as it develops. Thus, the cerebellum, which is described as part of the ‘upper loop’, may be activated in early stages of tinnitus, and not only in highly annoyed patients, as our patients only comprised slight, mild and moderately handicapped patients. We also believe that the role of the prefrontal area in the ‘upper loop’ should be better defined, using paradigms to test those areas and functions that the model predicts to be impaired. The prefrontal area comprises a large extension anterior to the frontal lobes of the brain, lying in front of the motor and premotor areas, and comprises many important parts (such as orbitofrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, and anterior cingulate cortex, and others) with distinct functions that have been studied extensively with functional imaging (Kandel et al., 1991). The prefrontal cortex includes the IFG that, in our study, showed significantly lower activation in tinnitus patients ( $p < 0.05$ ; figure 5, table 5). Thus, this aspect represents an open field for further research, using functional imaging modalities to study the role of attention, mediated by specific prefrontal areas, in tinnitus perception. Other paradigms may be more appropriate to study prefrontal activity. Some authors recently described the use of paradigms that elicit fear to activate prefrontal cortical areas (Mobbs et al., 2008).

We found parallel activation of the auditory and limbic system in patients with and without tinnitus when they were listening to unpleasant sounds. Activation of the limbic system is specific to the insula (bilateral) for the tinnitus group (table 3), and to the right insula and hippocampus (bilateral) for the healthy subjects (table 4). The insula has been associated with the emotional significance of the stimulus, whereas the hippocampus has been associated with the modulation of the affective response to the stimulus (Phillips et al., 2003a). The absence of hippocampus

activation in patients with tinnitus may be related to a lack of regulation of the affective response to unpleasant sounds. However, these areas did not arise when the groups were compared ( $p>0.05$ ; table 5), showing that there is not a significant difference upon the activation of limbic structures between individuals with and without tinnitus.

In addition, functional neuroimaging studies have implicated the insula during the anticipation of an aversive stimulus (Phelps et al., 2001), suggesting its role in conveying the representation of aversive sensory information to the amygdala (Phillips et al., 2003a). In addition, we expected to find the amygdala activation in the TG, as it has been suggested that it is the primary area of activation involved in tinnitus-related suffering (Carpenter and Williams, 2006; Tyler, 2006). However, we did not find any activation of the amygdala in both groups.

The amygdala has been related to the processing of fear (Phillips et al., 2003a). Some authors hypothesized that fear conditioning plays a mayor role in sustaining the tinnitus perception (Levine, 1994). This concept is appealing because fear conditioning has strong underpinnings in psychological theory and is linked to a wide range of affective conditions known to have an effect on individuals with tinnitus (Hallam et al., 1984). The neurophysiologic model also considers fear, when cites that the tinnitus problems occurs in situations of dealing of with threat (Jastreboff, 1990; Mckenna, 2004). The absence of the amygdala activation in both groups suggests that our paradigm may not the best one to study the perception of fear. A paradigm that elicits fear may yield information regarding the specific activation of the prefrontal area in tinnitus.

#### *Cerebellum and Cognition*

Traditionally, the cerebellum has been considered to have a primary role of in the coordination of voluntary movement, gait, posture, speech and motor functions. However, cumulative evidence shows that the cerebellum play a role in cognition and behavior (Rapoport et al., 2000). The cerebellum is largely connected to the brain, via the thalamus, to many brain areas relevant to cognition and behavior, including the dorsolateral prefrontal cortex, the medial frontal cortex, the parietal and superior temporal areas, the anterior cingulated, and the posterior hypothalamus (Middleton and Strick, 1997; Dolan, 1998). That connection between cerebellum and superior temporal area was identified in our TG, and may be described as part of the ‘upper loop’ cited in the Jastreboff’s model.

Caution must be taken in interpreting the role of the cerebellum in tinnitus. Experience warns that is highly unlikely that a single and specific area of the brain causes cognitive and emotional changes, as well as their disorders, since mental functions tend to be widely distributed in various brain circuits (Alexander et al., 1986; Rapoport, 2000). In functional neuroimaging studies, the cerebellar effects do not occur in isolation and are rarely the areas of the most robust change, suggesting that cortical areas mediate the cognitive changes implied by the cerebellum, which has an effect on integrating the information (Rapoport, 2000). Similarly, in our study the cerebellum did not show the most robust BOLD activity in either the control or tinnitus patients; however, the cerebellum arose as the most significant activated brain area when the two groups were compared. This suggests signaling that the cerebellum represented an integrative area for cognition in tinnitus patients.

The cerebellum also has been related to compensatory function when cortical areas have not been working properly (Middleton and Strick, 1998). The absence of

activity in the hippocampus in the tinnitus patients, which may also be related to the cognition, could also suggest that the cerebellum arose in patients with tinnitus to compensate the improper function of the hippocampus.

#### *Considerations about BA 22 and BA 44*

The STG [Brodmann area (BA) 22] contains several important structures of the brain, including: 1) primary auditory cortex (BA 41 and 42), which is the cortical region responsible for the sensation of sound; and 2) Wernicke's area (posterior BA 22), which is an important region for the processing of speech (Kandel et al., 1991).

We found a significantly low BOLD activity in the left STG in tinnitus patients ( $p < 0.05$ , figure 5, table 5). Several authors described abnormal BOLD changes (increase or decrease) in the left primary auditory cortex in tinnitus patients during different PET and fMRI paradigms (Arnold et al., 1996; Oestreicher et al., 1999; Melcher et al., 2000), suggesting that TRA may be occurring in the BA 41 and 42. We agree with Melcher's idea (2000) that "the tinnitus perception corresponds to abnormally increased neural activity that results in abnormally low sound-evoked activation (e.g., saturation or physiological masking)". In other words, in our study the tinnitus patients may have high neural activity in the primary auditory cortex, and the unpleasant sounds evoked low activation of the BA 41 and 42 because the auditory pathways may be saturated by the TRA.

In addition, the most posterior part of the BA 22 represents the Wernicke's area, which, for most people, it is located in the left hemisphere (dominant hemisphere) (Kandel et al., 1991). The Wernicke's area (BA 22p) is connected to the

Broca's area (ITG, BA 44) by a neural pathway called the arcuate fasciculus, and both areas are related mostly to language processing (Kandel et al., 1991). The BA 22p and BA44 also have connections to the primary auditory cortex (BA 41 and 42), especially the left side, because they play a role in the comprehension of the words (Kandel et al., 1991). Therefore, the left STG (BA 22) and the left ITG (BA 44) in our study showed a similar pattern of BOLD activity (i.e., significantly lower activation in tinnitus patients than the healthy controls). The effect on the ITG (BA 44) may be created by the activity in the STG (BA 22) because these areas very closed connected.

In conclusion, we studied the emotion perception of unpleasant sounds using fMRI in participants with and without tinnitus, with the main objective of analyzing the parallel activation of auditory and non-auditory areas described by the models of developing tinnitus. We found parallel activation of auditory areas and the limbic system for both groups; however, the limbic system did not arise when the groups were compared. The cerebellum showed significantly high activation for patients with tinnitus. The neurophysiological model previously proposed this, as it is considered an integrative brain center working when a highly annoyed patient perceives tinnitus. Both psychological and neurophysiological models agree that counseling is a fundamental part of the tinnitus management. Counseling may decrease the cerebellum activity in patients with tinnitus. Second, perception of sounds usually causes high neural activity in the STG in normal-hearing individuals, but this temporal cortical area showed significant low activation in the patients with tinnitus. We suggest that this may be the first signal of tinnitus-related abnormality within the auditory pathways. Finally, the neurophysiological model suggests

prefrontal activity in patients highly annoyed by tinnitus; however, the left inferior frontal gyrus in the patients with tinnitus showed lower neural activity than the healthy participants. We recommend additional fMRI studies involving paradigms that elicit fear to more properly unveil the prefrontal involvement in tinnitus-related annoyance.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the kind assistance of João Ricardo Sato for the statistical analysis. The State of São Paulo Research Foundation financially supported the present study (FAPESP; grant n° 2004/08579-9).

## **REFERENCES**

1. Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 347-381.
2. Amaro, E.J., Williams, S.C.R., Shergill, S.S., FU, C.H.Y., Macsweeney, M., Picchioni, M.M., 2002. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J. Magn. Reson. Imaging.* 16(2) 497-510.
3. Arnold, W., Bartenstein, P., Oestreicher, E., 1996. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with (<sup>18</sup>F) deoxyglucose. *J. Oto-Rhino-Laryngol. Relat. Spec.* 58, 195-199.
4. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, G., 1961. An inventory of measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 4, 53-63.

5. Beck, A.T., Steer, R.A., Garbin, M.G., 1998. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77-100.
6. Bradley, M.M, Lang, P.J., 1994. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J. Beh. Ther. Exp. Psychiatry.* 25, 49-59.
7. Bradley, M.M., Lang, P.J., 1999. International affective digitized sounds (IADS): stimuli, instruction manual and affective ratings. Technical Report B-2, The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville.
8. Bradley, M.M., Lang, P.J., 2000. Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology.* 37, 204-215.
9. Brammer, M., Bulmore, E., 1996. XBAM\_v.3.4, Brain Image Analysis Unit – BIAU, Center for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, London (available on [http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/Departments/BioComp/BIAU/xbam\\_v3.shtml](http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/Departments/BioComp/BIAU/xbam_v3.shtml)).
10. Cacace, A.T., Cousins, J., Moonen, C.W.T., 1995. In-vivo localization of phantom auditory perceptions during functional magnetic resonance imaging of the human brain. In: *Proceedings of 5<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Portland, USA, pp.397-401.
11. Cacace, A.T., 1997. Imaging tinnitus with fMRI. *JARO* 20, 7.
12. Cacace, A.T., Cousins, J.P., Parnes, S.M., 1999. Cutaneous-evoked tinnitus: I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol. Neurootol.* 4, 247-257.

13. Cacace, A.T., 1999. Delineating tinnitus-related activity in the nervous system: Application of functional imaging at the *fin de siècle*. In: Proceedings of 6<sup>th</sup> Internacional Tinnitus Seminar, Cambridge,UK, pp.39-44.
14. Cacace, A.T., 2003. Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. *Hear. Res.* 175(1-2) 112-132.
15. Carpenter, M., Williams, M., 2006. Temperament measures for the assessment of tinnitus-related suffering. ASHA (available on <http://www.docstoc.com/docs/522608/Temperament-Measures-for-the-Assessment-of-Tinnitus-Related-Suffering>).
16. Coelho, C.C.B., Sanchez, T.G., Bento, R.F., 2004. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *International Archives of Otorhinolaryngology* 8(3) 216-224.
17. Dolan, R.J., 1998. A cognitive affective role for the cerebellum. *Brain.* 121, 545-546.
18. Domènech, J., Casellas, S., Traserra, J., Falcó, C., Berenguer, J., Pujol, T., 2005. Changes in brain activity in patients with tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging. In: Proceedings of 8<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar, Pau, France, p.44.
19. Doeller, C., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W., Schöger, E., 2003. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *NeuroImage.* 20, 1270-1282.
20. Ferreira, P.E.A., Cunha, F., Onishi, E.T., Branco-Barreiro, F.C.A., Ganança, F.F., 2005. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português Brasileiro. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica.* 17(3) 303-10.

21. Folmer, R.L., Stevens, A.A., Martin, W.H, Honey, R.E., Thraves, L.L., 2002. fMRI of brain activity associated with tinnitus severity and residual inhibition. In: Proceedings of 7th International Tinnitus Seminar, Perth, Australia, p.131-135.
22. Gao, J.H., Parsons, L.M., Bower, J.M., et al., 1996. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*. 272, 545-547.
23. Ghez, C., 1991. The cerebellum. In: Kandel, E. R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (Eds.), *Principles of neural science*, 3<sup>rd</sup> edition, Appleton&Lange, Norwalk, USA, pp. 626-645.
24. Giraud, A.L., Chéry-Croze, S., Fischer, G., 1999. A selective imaging tinnitus. *Neuro. Report*. 10, 1-5.
25. Guimarães, A.R., Melcher, J.R., Talavage, T.M., 1998. Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum. Brain. Mapp*. 6, 33-41.
26. Gorestein, C., Andrade, L., 1998. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev. Psiq. Clin.* 25(5) 245-250.
27. Hallam, R.S., Rachman, S., Hinchcliffe, R., 1984. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachmann, S. (Eds.), *Contributions to Medial Psychology* 3, Pergamon, Oxford.
28. Henry, J.A., Meikle, M.B., 2000. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J. Am. Acad. Audiol.* 11 (3), 138-55.
29. Hoffman, H.J., Reed, G.W., 2004. Epidemiology of tinnitus. In: Snow Jr., J.B. (Eds.), *Tinnitus: theory and management*. Hamilton, Ontario, B.C. Decker; 16-41.

30. Jastreboff, P.J., 1990. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci. Res.* 8, 221-254.
31. Jastreboff, P.J., Hazell, J.W.P., Graham, R.L., 1994. Neurophysiological model of tinnitus. Dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear. Res.* 80, 216-232.
32. Jastreboff, M., 1999. Controversies between cognitive therapies and TRT counseling. In: Hazell, J. (Eds.), *Proceedings of 6th International Tinnitus Seminar*, Cambridge, UK.
33. Jastreboff, P.J., 2004. The neurophysiological model of tinnitus. In: Snow, J.B. (Eds.), *Tinnitus: theory and management*, Chapter 3, BC Decker, Hamilton, Canada, pp.96-107.
34. Kandel, E.R., 1991. Brain and behavior. In: Kandel, E. R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (Eds), *Principles of neural science*, 3<sup>rd</sup> edition, Appleton&Lange, Norwalk, USA.
35. Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain.* 123, 2512-2518.
36. Kovacs, S., Peeters, R., Smits, M., De Ridder, D., Van Hecke, P., Sunaert, S., 2005. Activation of cortical and subcortical auditory structures at 3T by means of an fMRI paradigm suitable for clinical use. In: *Proceedings of 8<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Pau, France, p.41.
37. Lang, P.J., 1980. Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. In: Sidowsky, J.B., Johnson, J.H., Williams T.A. (Eds.),

- Technology in mental health care delivery systems, Ablex, Norwood, pp.199-237.
38. Levine, R.A., 1994. Tinnitus. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2, 171-176.
39. Levine, R.A., Benson, R.R., Talavage, T.M., Melcher, J.R., Rosen, B.R., 1997. Functional magnetic resonance imaging and tinnitus: preliminary results. *JARO* 20, 65.
40. Levine, R.A., Melcher, J.R., Sigalovsky, I., 1998. Abnormal inferior colliculus activation in subjects with lateralized tinnitus. *Ann. Neurol.* 44, 441.
41. Lima, A.S., 2005. Efeito da melhora da audição sobre o zumbido em pacientes com hipoacusia condutiva submetidos à timpanoplastia e estapedectomia [thesis, in Portuguese]. School of Medicine University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
42. Lima, A.S., Sanchez, T.G., Moraes, M.F.B., Batezati-Alves, S.C., Bento, R.F., 2007. The effect of timpanoplasty on tinnitus in patients with conductive hearing loss: a six-month follow-up. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 73(3) 384-389.
43. Lockwood, A.H., Salvi, R.J., Coad, M.L., 1998. The functional neuroanatomy of tinnitus: Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurol.* 50, 114-120.
44. McCombe, A., Bagueley, D., Coles, R., Mckenna, L., Mckinney, C., Windle-Taylor, P., 2001. Guidelines for the grading of tinnitus severity. *Clin. Otolaryngol.* 26, pp.388-393.
45. Mc Fadden, D., 1982. In: *Tinnitus: Facts, theories and treatments*, National Academy Press, Washington, pp.1-150.

46. Mckenna, L., 2004. Models of tinnitus suffering and treatment compared and contrasted. *Audiological Medicine*. 2, 1-14.
47. Melcher, J.R., Sigalovsky, I.S., Guinan, J.J., Levine, R.A., 2000. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: Abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology (Bethesda)*, 1058-1072.
48. Melcher, J.R., Sigalovsky, I.S., Levine, R.A., 2002. Tinnitus-related fMRI activation patterns in human auditory nuclei. In: *Proceedings of 7<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Perth, Australia, pp.166-70.
49. Melcher, J.R., Levine, R.A., Norris, B., Bergevin, C., 2005. Abnormal fMRI activation in the inferior colliculi (IC) of tinnitus subjects. In: *Proceedings of 8<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Pau, France, p.42.
50. Middleton, F.A.; Strick, P.L., 1997. Cerebellar output channels. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 61-82.
51. Middleton, F.A.; Strick, P.L., 1998. The cerebellum: an overview. *Neuroscience*. 21(9) 367-369.
52. Mirz, F., Brahe, P.C., Koichi, I., Peter, J., 1999. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear. Res.*, 133-144.
53. Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2007. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science*. 317(5814), 1079-1083.
54. Moore, D.R., 2005. Effects of long-term unilateral hearing loss on the lateralization of fMRI measured activation in human auditory cortex. In: Syka, J., Merzenich, M.M. (Eds.), *Plasticity and signal in the auditory system*, Springer US Publisher, New York.

55. Newman, C.W., Jacobson, G.P., Spitzer, J.B., 1996. Development of tinnitus handicap inventory. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 122, 143-48.
56. Olfeld, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychology.* 9(1) 97-113.
57. Oestreicher, E., Willoch, F., Lamm, K., 1999. Changes in metabolic glucose rate in the central nervous induced tinnitus. *JARO.* 22, 42.
58. Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003a. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry.* 54, 504-514.
59. Rapoport, M., Van Reekum, R., Mayberg, H., 2000. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 12, 193-198.
60. Sanchez, T.G., 1997a. Zumbido: Estudo da correlação entre limiar tonal e eletrofisiológico e das respostas elétricas do tronco cerebral [thesis, in Portuguese], University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.
61. Sanchez, T.G., Bento, R.F., Miniti, A., Câmara, J., 1997b. Zumbido: características e epidemiologia. Experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev. Bras. Otorhinolaryngol.* 63(3) 229-235.
62. Sanchez, T.G., 1998. Zumbido. In: Bento, R.F., Miniti, A., Marone, S.A.M. (Eds.), *Tratado de Otologia*, Editora USP, São Paulo, pp.322-30.
63. Sanchez, T.G., 2003. Reabilitação do paciente com zumbido. In: *Tratado de Otologia da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia*, Editora Roca, São Paulo, pp. 311-24.

64. Sanchez, T.G., Medeiros, I.R.T., Levy, C.P.D., Ramalho, J.R.O., Bento, R.F., 2005. Tinnitus in normally hearing patients: clinical aspects and repercussions. *Rev. Bras. Otorrinolaryngol.* 71(4) 427-431.
65. Sasaki, C.T., Kauer, J.S., Babitz, L., 1980. Differential (<sup>14</sup> C) 2-deoxyglucose uptake after deafferentation of the mammalian auditory pathway – a model for examining tinnitus. *Brain. Res.* 194, 511-16.
66. Savastano, M., 2008. Tinnitus with or without hearing loss: are its characteristics different? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* Mar 4, (available online first: <http://www.Springerlink.com/content/11x1675n52058676/>)
67. Sigalovsky, I.S., Melcher, J.R., Levine, R.A., 2002. Growth of fMRI activation with stimulus level in the inferior colliculi: Implications for understanding tinnitus-related abnormalities. In: *Proceedings of 7<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Perth, Australia, pp.317-22.
68. Smits, M., Kovacs, S., De Ridder, D., Peeters, R., Van Hecke, P., Sunaert, S., 2005. Lateralization of signal change in the auditory pathway in patients with lateralized tinnitus studied with functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) In: *Proceedings of 8<sup>th</sup> International Tinnitus Seminar*, Pau, France, p.45.
69. Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* Thieme Medical Pub, New York.
70. Tyler, R.S., 2006. Neurophysiological models, psychological models, and treatments for tinnitus. In: Tyler, R.S. (Ed.), *Tinnitus treatment: clinical protocols*, chapter 1. Thieme Medical Pub, New York, p.2-23.

71. Zhang, Y., Geng, Z., Zhang, Q., Li, W., Zhang, J., 2006. Auditory cortical responses evoked by pure tones in healthy and sensorineural hearing loss subjects: functional MRI and magnetoencephalography. *Chin. Med. J.* 119(18), 1548-1554.

### **LIST OF TABLES**

**Table 1** - Age, Beck and Edinburgh inventories for control and tinnitus groups

**Table 2** - Clinical characteristics of tinnitus

**Table 3** – Tinnitus group, activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds

**Table 4** – Control group, activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds

**Table 5** – Comparative analysis (tinnitus x control), activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds

**Table 1: Age, Beck and Edinburgh inventories for control and tinnitus groups**

	<b>Age Range</b>	<b>MA ± SD</b>	<b>Beck Depression Scale</b>	<b>Edinburgh Inventory</b>
<b>Control Group</b>	27-59 years	40.20 ± 7.85	5.1 ± 3.99	+83.15 ± 14.11
<b>Tinnitus Group</b>	18-62 years	40.05 ± 11.65	7.1 ± 5.05	+86.50 ± 15.39
<b>p*</b>	-	0.956	0.238	0.380

**MA=mean age, SD=standard deviation**

**\* p values according to Mann-Whitney test**

**Table 2 - Clinical characteristics of tinnitus**

<b>Patient</b>	<b>Laterality</b>	<b>Tinnitus Description</b>	<b>Duration</b>	<b>Tinnitus Perception</b>	<b>THI</b>
1	L	Buzzing	2 years	Intermittent	54
2	L	Whooshing	1 year	Intermittent	34
3	Head	Whooshing	10 months	Intermittent	18
4	Bilateral L>R	Ocean waves	4 years	Intermittent	32
5	L	Crickets	5 years	Continuous	30
6	L	Whooshing	3 years	Intermittent	34
7	Bilateral L=R	Whooshing	2 ½ years	Continuous	54
8	Bilateral L<R	Whistle	2 years	Intermittent	14
9	Head	Whistle	11 years	Continuous	20
10	R	Whooshing	2 years	Intermittent	22
11	Bilateral L=R	Whistle	10 years	Continuous	42
12	Bilateral L=R	Whooshing	2 years	Intermittent	14
13	L	Whooshing	1 year	intermittent	40
14	Head	Whooshing	5 months	Intermittent	16
15	Bilateral L>R	Buzzing	2 years	Continuous	28

**L=left ear, R=right ear**

**THI=Tinnitus Handicap Inventory (from 0 to 60 points)**

**Table 3 – Tinnitus group, activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds**

Size <sup>1</sup>	Tal [x,y,z]	p value *	% BOLD effect	BA	Brain Region <sup>2</sup>
399	[-33,-11,53]	0.005	0.05	72	Left Insula
77	[40,-7,42]	0.01	0.02	72	Right Insula
44	[47,15,-7]	0.01	0.04	72	Right Insula
67	[-61,-30,9]	0.01	0.03	22	Left Superior Temporal Gyrus
53	[0,-4,48]	0.01	0.02	67	Thalamus
47	[61,-11,4]	0.02	0.04	22	Right Superior Temporal Gyrus
38	[-43,-56,-29]	0.02	0.01	71	Left Cerebellum
40	[14,-78,26]	0.02	0.01	18	Right Primary Visual Cortex
28	[-25,-81,-18]	0.03	0.01	18	Left Primary Visual Cortex
14	[22,-78,-46]	0.03	0.009	71	Right Cerebellum
13	[58,-37,-2]	0.03	0.01	21	Right Middle Temporal Gyrus
20	[29,-63,26]	0.03	0.01	37	Right Infero-posterior Temporal Lobe
11	[7,-74,-29]	0.04	0.01	71	Right Cerebellum
8	[-36,15,-7]	0.04	0.01	72	Left Insula
8	[-7,-11,4]	0.04	0.01	67	Left Thalamus

\* p<0.05, corrected, GBAM

Tal = Talairach coordinates, BOLD = blood oxygenation level dependent

BA= Brodmann area

<sup>(1)</sup> voxels, <sup>(2)</sup> Talairach and Tournoux, 1988

**Table 4 – Control group, activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds**

<b>Size</b> <sup>1</sup>	<b>Tal [x,y,z]</b>	<b>p value *</b>	<b>% BOLD effect</b>	<b>BA</b>	<b>Brain Region</b> <sup>2</sup>
438	[-36,-44,42]	0.0005	0.03	66	Left Hippocampus
185	[33,-70,-18]	0.004	0.02	19	Right Primary Visual Cortex
80	[58,-22,10]	0.007	0.02	22	Right Superior Temporal Gyrus
54	[40,-48,-35]	0.007	0.02	71	Right Cerebellum
71	[-36,-52,-40]	0.007	0.01	71	Left Cerebellum
47	[47,4,42]	0.008	0.02	22	Right Superior Temporal Gyrus
62	[4,-7,59]	0.009	0.009	67	Right Thalamus
36	[51,11,4]	0.01	0.01	45	Right Inferior Frontal Gyrus
31	[-7,-59,-46]	0.01	0.009	71	Left Cerebellum
15	[51,-52,-13]	0.02	0.008	71	Right Cerebellum
17	[40,-48,42]	0.02	0.006	66	Right Hippocampus
17	[-29,-59,37]	0.02	0.008	37	Left Inf-Posterior Temporal Lobe
13	[-47,-44,-7]	0.03	0.005	71	Left Cerebellum
13	[54,-44,-2]	0.03	0.006	71	Right Cerebellum
12	[-47,-19,-2]	0.03	0.005	20	Left Inferior Temporal Gyrus
10	[29,-56,26]	0.03	0.006	66	Right Hippocampus
17	[11,0,20]	0.03	0.004	69	Right Putamen
13	[36,-15,59]	0.05	0.006	72	Right Insula
6	[4,-74,26]	0.05	0.005	18	Right Primary Visual Cortex

\* p<0.05, corrected, GBAM

Tal = Talairach coordinates, BOLD = blood oxygenation level dependent

BA= Brodmann area

<sup>(1)</sup> voxels, <sup>(2)</sup> Talairach and Tournoux, 1988

**Table 5 – Comparative analysis (tinnitus x control), activated cerebral regions for unpleasant IADS sounds**

Analysis	Size <sup>1</sup>	Tal [x, y, z]	p value *	Slice	BA	BRAIN REGION <sup>2</sup>
<b>Tinnitus &gt;</b>	8	[29, -44, -29]	0.04	5	71	Right Cerebellum,
<b>Control</b>						Anterior Pole
<b>Tinnitus &lt;</b>	25	[-51, -33, 15]	0.003	13	22	Left Superior Temporal
<b>Control</b>						Gyrus
	11	[-40, 11, 15]	0.05	13	44	Left Inferior Frontal Gyrus (Broca's)

\* p<0.05, corrected, ANOVA

Tal = Talairach coordinates, BA= Brodmann area

<sup>(1)</sup> voxels, <sup>(2)</sup> Talairach and Tornoux, 1988

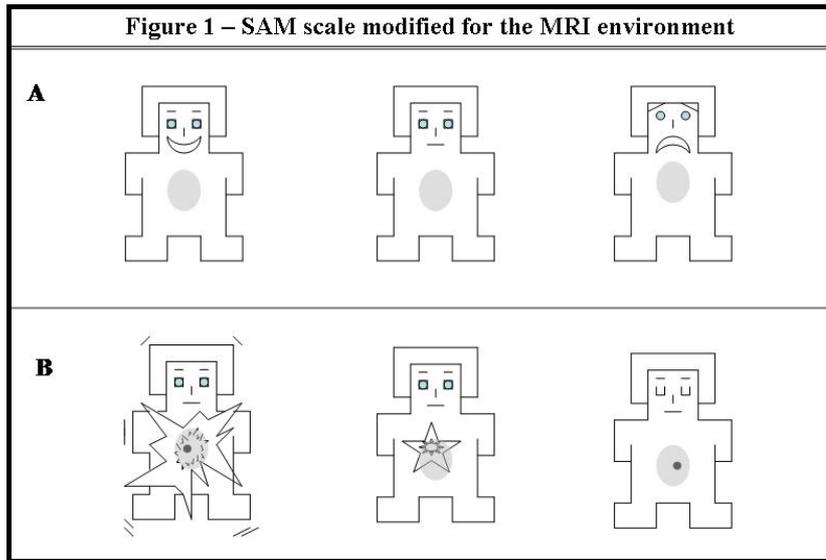
## **LIST OF FIGURES**

**Figure 1** – SAM scale modified for the MRI environment (TIF file)

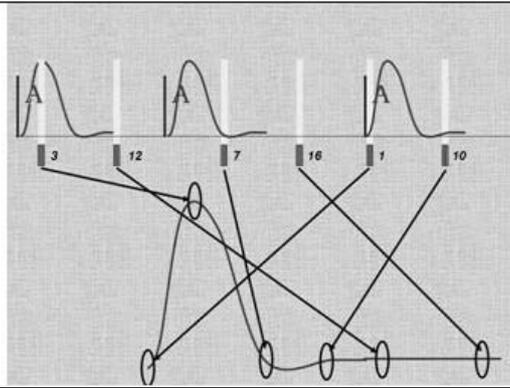
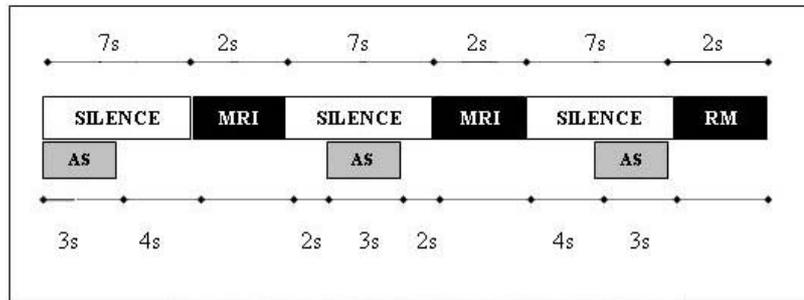
**Figure 2** – SER design and full HRF curve sampling (TIF file)

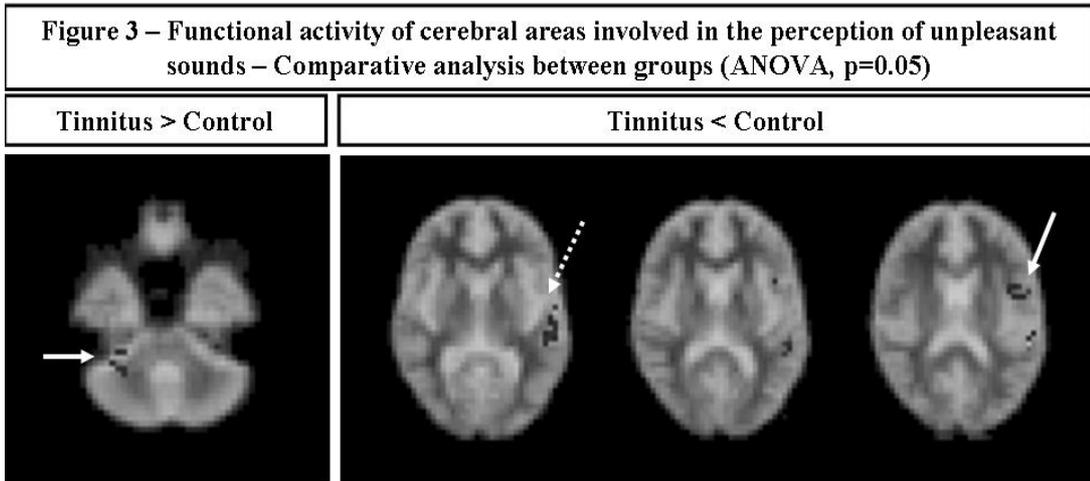
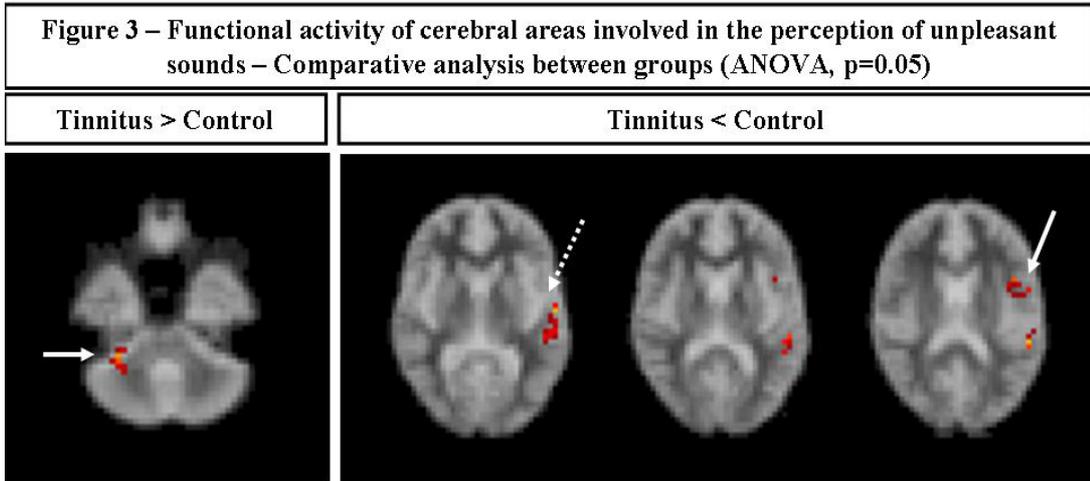
**Figure 3** – Functional activity of cerebral areas involved in the perception of unpleasant sounds – Comparative analysis between groups (ANOVA,  $p=0.05$ ); TIF file; colored version on the web, and gray scale version in the print.

Figure 1 – SAM scale modified for the MRI environment



**Figure 2 – SER design and full HRF curve sampling**





## LEGENDS

**Legend 1** – The Self Assessment Manikin (SAM) scale was modified for the magnetic resonance imaging (MRI) environment, and comprised three choices: A) happy, neutral, and unhappy for the emotional valence classification (from left to right); B) excited, neutral, and calm for arousal classification (from left to right). The participants saw a projection of the pictures on the screen, and held the response box on their right hand.

**Legend 2** – Schematic diagram of the silent event-related (SER) design (top figure) describing the presentation of the acoustic stimuli (AS), which could occur at three temporal points during the silent period. The bottom figure illustrates the full hemodynamic response curve (HFC) that results after two samples of a three-stimuli presentation [means presentation of the acoustic stimulus, and the numbers 3, 12, 7, 16, 1 and 10 represents the moment of MRI acquisition (acoustic noise of the scanner)].

**Legend 3** – Brain mapping of the comparative analysis between groups. Right figure indicates the anterior-lateral pole of the right cerebellum (full white set) as the most significant neural activation on the patients with tinnitus. Left figures illustrate the left superior temporal gyrus (BA22; dashed white set), and the left inferior frontal gyrus (BA 44; full white set). The left BA22 and the left BA 44 was significantly low activated on the patients with tinnitus.

## **Introdução**

O zumbido foi definido como a percepção consciente de um som que se origina nos ouvidos ou na cabeça do paciente, sem a participação de uma fonte sonora externa [1,2]. Representa uma queixa otológica comum que afeta aproximadamente 17% da população geral e 33% dos idosos [3]. Nos Estados Unidos, de 15% a 25% dos pacientes apresentam interferência importante na qualidade de vida, podendo afetar o sono, a concentração, o equilíbrio emocional e as atividades sociais [4-8].

A fisiopatologia do zumbido é extremamente complexa e, apesar dos recentes avanços na literatura específica, ainda não foi completamente elucidada. Muitos esforços foram despendidos para correlacionar as características psicoacústicas (frequência, intensidade e localização) do zumbido com diagnósticos, prognósticos terapêuticos e grau de incômodo do paciente [9-11], contudo sem alcançar conclusões válidas. A pesquisa em zumbido representa um campo aberto, já que a Medicina ainda não disponibiliza um tratamento altamente eficaz para zumbido, principalmente por falta de informações suficientes sobre o sintoma.

Atualmente, as terapias para zumbido mais efetivas – terapia cognitivo-comportamental e terapia de habituação ou TRT (“Tinnitus Retraining Therapy”) – são baseadas no modelo psicológico de Hallam [12] e no modelo neurofisiológico de Jastreboff [2,13,14], respectivamente. Ambos os modelos foram desenvolvidos a

partir de observações clínicas e experimentais e, apesar de serem bem aceitos na prática ambulatorial, ainda necessitam validação científica complementar.

O modelo psicológico propõe o envolvimento do sistema nervoso autônomo (SNA) e enfatiza a importância de um processo cognitivo na percepção do zumbido [12,15]. O modelo neurofisiológico também realça a participação fundamental do SNA na percepção do zumbido, porém sugere que o processo de condicionamento seja inconsciente e não cognitivo [2,15]. Além disso, Jastreboff postula que haja interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso central (SNC), incluindo vias auditivas e não-auditivas (fig. 1), cuja ativação persistente seria o principal determinante do incômodo em pacientes com zumbido clinicamente significativo [2]. Ambos os modelos enfatizam que a problemática do incômodo seja a associação do zumbido com um fator negativo na vida do paciente [2,15].

Apesar de muitos casos estarem relacionados a alguma causa inicialmente coclear, esta causa não é de fundamental importância na determinação do incômodo do zumbido, agindo apenas como gatilho de uma avalanche de processos dentro do SNC [11]. O zumbido pode originar-se de uma alteração auditiva periférica, porém, quando passa a ser clinicamente significativo, apresenta o envolvimento de outros componentes: a atenção e a emoção [16]. A percepção auditiva persistente está frequentemente associada a problemas de atenção: o zumbido torna-se o foco de muita atenção e o indivíduo apresenta problemas de concentração nas atividades diárias [16-20]. A percepção do zumbido também pode possuir um indesejável componente emocional, como incômodo persistente, frustração, raiva, ansiedade e depressão [16].

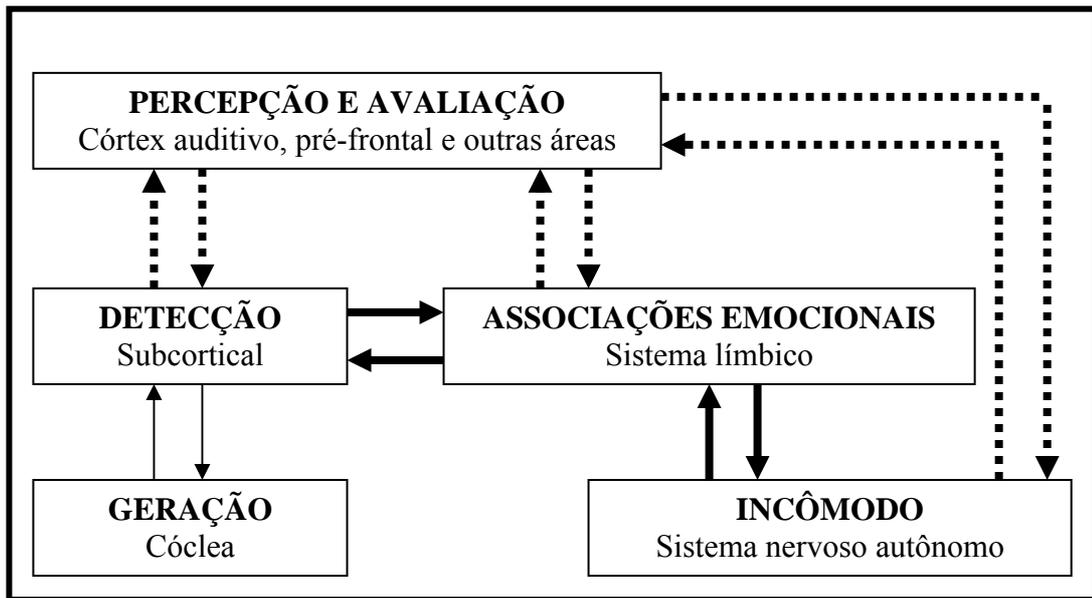


Figura 1 - Diagrama do modelo neurofisiológico de Jastreboff. Estágios de desenvolvimento do zumbido e os principais centros do sistema nervoso envolvidos na origem, detecção e percepção do sintoma, bem como aqueles que determinam o seu nível de incômodo. Linhas cheias ilustram a alça inferior de ativação neural (AI), que envolve a participação das áreas auditivas subcorticais, sistemas límbico e nervoso autônomo. As linhas pontilhadas demonstram a alça superior de ativação neural (AS) que envolve a participação de centros corticais auditivos e pré-frontais, além das áreas descritas em AI [2, 21].

Com isso, os estudos sobre fisiopatologia do zumbido começaram a focar a participação das áreas corticais auditivas e não-auditivas na gênese da percepção exacerbada do sintoma [22]. O surgimento de modalidades de neuroimagem funcionais contemporâneas, como a ressonância magnética funcional (RMf), expandiu a pesquisa em zumbido para um novo horizonte, em que métodos objetivos

são capazes de detectar e localizar a atividade neural relacionada ao zumbido em seres humanos [22]. Desta forma, tornou-se possível identificar áreas auditivas corticais [córtex auditivo (CoA) primário e secundário) e subcorticais [corpo geniculado medial (CGM) e colículo inferior (CI)], bem como sistemas não-auditivos (sistema límbico e áreas frontais relacionadas à atenção e à memória) que estariam participando da percepção exacerbada do zumbido [16, 23-26].

Por sua vez, a base neuropsicológica da percepção emocional é descrita por vários autores [27,30], que propõem o envolvimento de três processos: 1) identificação do significado emocional do estímulo; 2) produção de um estado afetivo em resposta ao estímulo; e 3) controle do estado afetivo, que pode envolver inibição ou modulação dos processos 1 e 2 [27-30]. Recentes achados de neuroimagem funcional indicam que sistemas neurais estão envolvidos na identificação, produção e controle da percepção de um estímulo emocional, a citar a via ventral, responsável pelos processos 1 e 2, e a via dorsal, envolvida no processo 3 [27-30]. A identificação de um estímulo como emotivo e a conseqüente produção de um estado afetivo são provavelmente dependentes do nível de ativação das áreas cerebrais descritas neste sistema neural (fig. 2) [30].

Esta teoria é amplamente investigada e correlacionada com anormalidades psiquiátricas [31], mas ainda não foi aplicada ao estudo e à compreensão do zumbido. Por exemplo, na depressão maior, anormalidades nas vias neurais envolvidas na percepção emocional são responsáveis pela anedonia e humor depressivo dos pacientes, que possuem maior tendência de identificar estímulos e estados afetivos de contexto negativo [31]. Nos pacientes com zumbido, especula-se

que anormalidades funcionais ocorram ao nível destas vias, especialmente em relação ao processamento de estímulos sonoros desagradáveis.

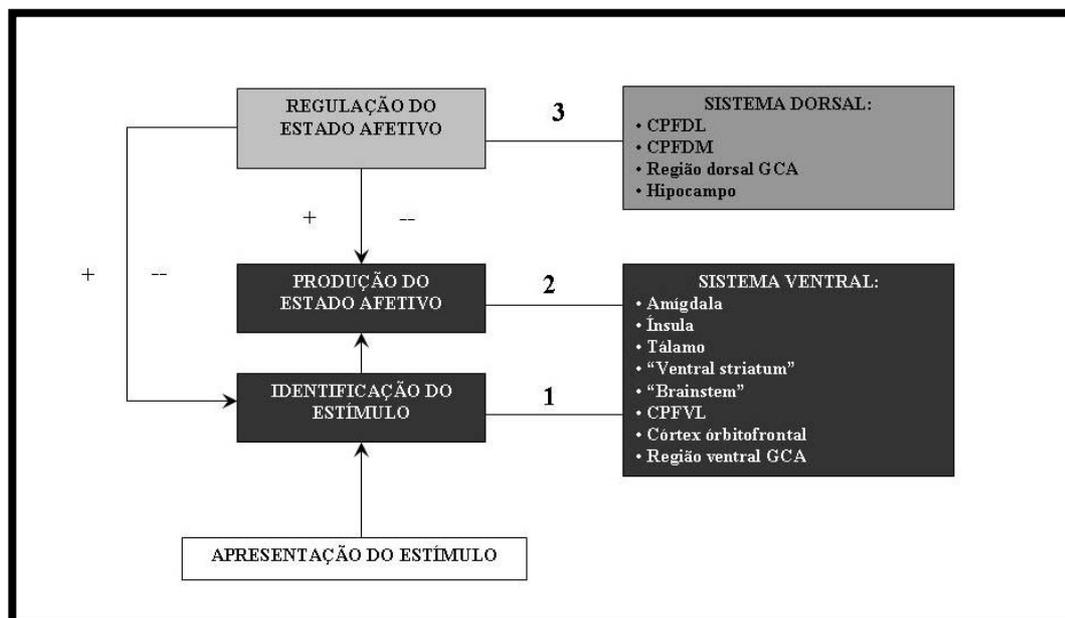


Figura 2 – Vias neurais descritas na teoria da percepção emocional de um estímulo, (CoPFDL = córtex pré-frontal dorsolateral, CoPFDM = córtex pré-frontal dorsomedial, GCA = giro do cíngulo anterior, CoPFVL = córtex pré-frontal ventrolateral), [30]

A abordagem do presente estudo envolve a utilização de RMf na análise da percepção emocional de estímulos sonoros desagradáveis em pacientes com zumbido. Emoção é o foco de interesse, já que o modelo psicológico sugere que há interação multidirecional (psicossomática e somatopsíquica) entre zumbido e variáveis psicológicas [12, 15]. Particularmente, este presente estudo está interessado no processamento dos estímulos sonoros desagradáveis, uma vez que o modelo neurofisiológico sugere uma correlação entre o grau de incômodo do zumbido e a sua relevância negativa na vida do paciente [2, 15].

## Objetivos

Em vista da freqüente associação clínica entre incômodo e significado desagradável do zumbido, os autores interrogaram:

- 1) quais seriam as áreas cerebrais envolvidas na percepção dos sons de valência emocional desagradável?;
- 2) haveria ativação paralela das vias auditivas e dos centros cerebrais relacionados à atenção (áreas frontais) e à emoção (sistema límbico), como sugere o modelo neurofisiológico do zumbido?;
- 3) como esta ativação paralela de centros auditivos e não-auditivos estaria interagindo em indivíduos com e sem zumbido?; e
- 4) a via responsável pela percepção de sons desagradáveis seria a mesma em indivíduos com e sem zumbido?

Assim, os objetivos deste estudo foram:

- a) analisar, em indivíduos com audiometria normal, com e sem zumbido, as áreas cerebrais realçadas pela estimulação auditiva binaural com estímulos de volume fixo e valência emocional desagradável, através da RMf, buscando responder às indagações 1, 2 e 3; e
- b) segundo a teoria da percepção emocional de um estímulo, avaliar a indagação 4.

## Revisão da literatura

### 3.1 Princípios da RMf

A imagem por RMf surgiu no cenário do mapeamento cerebral com o diferencial de não submeter o participante aos efeitos nocivos da radiação ionizante aplicada em outras técnicas [32]. A RMf utiliza o efeito BOLD (“blood oxygenation level dependent”), que consiste na obtenção de imagens funcionais do córtex cerebral, utilizando o nível de oxigênio sanguíneo como contraste endógeno [33]. O fato de não necessitar de um contraste exógeno aliado a imagens com alta resolução espacial (mm) e temporal (s) tornaram a RMf o método de escolha para estudos aplicados em maior amostra de indivíduos e com diferentes tipos de estímulos [32].

A concentração de oxigênio na região cerebral pode ser mapeada, graças às diferenças na propriedade paramagnética da hemoglobina no estado de saturação parcial (desoxi-hemoglobina) e no estado máximo de saturação de oxigênio (oxi-hemoglobina) [34]. A desoxi-hemoglobina apresenta 5 elétrons não pareados em estado de alta energia que lhe confere a capacidade de alinhar-se e alterar o campo magnético ao seu redor (paramagnetismo) [34]. Por sua vez, a oxi-hemoglobina não apresenta propriedades paramagnéticas (ausência de elétrons pareados de alta energia), causando um distúrbio magnético semelhante ao encontrado nas moléculas do plasma e das regiões inter e intracelular [34]. Durante o exame, quando o campo magnético é aplicado externamente, moléculas de desoxihemoglobina alinham-se na

direção deste campo, tornando-o não-homogêneo e causando um decréscimo no sinal das imagens em T2 [32-34].

Quando a função do parênquima cerebral é recrutada por uma determinada tarefa, a ativação neuronal demanda um aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional, sendo que a concentração de oxigênio ofertada excede a quantidade necessária pelos neurônios ativados [35]. Ocorrem trocas relativas na concentração de desoxi-hemoglobina para oxi-hemoglobina durante a atividade neural, resultando em um aumento no sinal das imagens em T2. As imagens da área ativada tendem ao branco e as áreas em repouso estão negras [33].

As aquisições de RMf são conduzidas na presença de um estímulo externo intermitente, denominado paradigma, cuja forma de apresentação e seqüência de eventos é realizada para obter informações sobre uma determinada função (de interesse) em relação à outra (tarefa controle) [22]. Após completar a apresentação do estímulo e o processo de aquisição, os dados funcionais são registrados. Subseqüentemente, testes estatísticos são conduzidos para analisar se os dados coletados durante a fase de atividade de interesse são significativamente diferentes daqueles coletados durante a fase de repouso [22]. As áreas com diferença significativa ficam delimitadas em um sistema de coordenadas Talairach e Tournoux (Tal [x, y, z]) [36], codificadas por cor e registradas em imagens referenciais anatômicas. O principal objetivo de qualquer estudo funcional é identificar o parênquima cerebral em que a atividade neural reside [22, 37].

### **3.2 RMf em zumbido**

A idéia que a atividade neuronal relacionada ao zumbido poderia ser visualizada foi, inicialmente, proposta por Sasaki et al. [38], em 1980, baseado em um modelo animal, utilizando autoradiografia dos traços de (<sup>14</sup>C) 2-desoxiglicose. Desde então, outras técnicas de mapeamento da função cerebral têm sido aplicadas, como SPECT (“single photon emission computed tomography”) [39], PET (positron emission tomography”) [40] e RMf no estudo de pacientes com zumbido [41].

A maioria dos estudos funcionais prévios aplica PET para o estudo do zumbido e seus resultados podem ser comparados com os resultados da RMf , uma vez que ambos os exames são semelhantes quanto à sensibilidade aos níveis de atividade neural [23]. Por exemplo, um estudo utilizando PET conduzido por Arnold et al. [42] descreve atividade assimétrica anormal no CoA de pacientes com zumbido. Outros trabalhos aplicando PET demonstram mudanças na atividade cerebral dos pacientes com zumbido quando estes alteram rapidamente a intensidade do sintoma, seja por modulação somática [25] ou visual [43, 44], por mascaramento [45] ou pela injeção de lidocaína [23].

A RMf foi a última modalidade de neuroimagem funcional introduzida no estudo do zumbido em 1995, quando Cacace et al. [46] relatam ativação da região póstero-lateral do CoA em indivíduos capazes de modular a percepção do zumbido quando posicionam o olhar em diferentes direções.

Cacace et al. [47] estudam dois indivíduos que apresentam modulação cutânea do zumbido, que consistia na estimulação tátil da mão ou dedo ipsilaterais à secção completa da via auditiva e vestibular após cirurgia de lesões da base do crânio. Durante a tarefa de oposição do polegar, que serve como estímulo desencadeador do

zumbido para um dos pacientes, a RMf mostra uma ativação da junção temporo-parietal. Isto representa ativação em centros auditivos do cérebro em aspecto superior ao lobo temporal e inferior ao lobo parietal. Esta tarefa também produz atividade na área caudada ipsilateral direita, discreta ativação da região órbita-frontal contralateral e ativação proeminente nas regiões motora, pré-motora e sulco pré-Rolândico. Uma tarefa controle de oposição do polegar da outra mão produz ativação limitada do córtex motor contralateral, córtex pré-motor e região do sulco pré-Rolândico [47].

Levine et al. [48] sugerem uma abordagem para indivíduos com zumbido unilateral, aplicando mascaramento (estímulo sonoro) como paradigma e método de RMf com “single slice” ao nível do CI. Em um grupo de adultos com audição normal e zumbido unilateral, a estimulação sonora binaural produz atividade assimétrica do CI. Comparando com grupo controle, todos os indivíduos com zumbido unilateral apresentam ativação significativamente menor no CI contralateral à percepção do zumbido [23, 48-52].

Melcher et al. [23] estudam quatro pacientes com zumbido unilateral na orelha direita (OD) e com ênfase na região subcortical (sem análise do CoA). Nestes pacientes, a mudança do sinal da RMf é menor no CI contralateral ao zumbido. Smits et al. [24] ampliam a casuística do estudo anterior, englobando a análise das regiões corticais (CoA) e subcorticais (CGM e CI). Aplicam o mesmo paradigma (estímulo auditivo binaural) em 43 pacientes com zumbido não-pulsátil, objetivando analisar a ativação de áreas cerebrais relacionadas ao zumbido (RMf 3 T). Alterações no sinal da RMf são encontradas bilateralmente no CoA primário e secundário, CGM, CI, cerebelo e áreas pré-motoras. Esta alteração de sinal é simétrica nos pacientes com zumbido bilateral; já nos pacientes com zumbido unilateral, a queda

no sinal da RMf ocorre no CoA primário esquerdo e CI esquerdo nos pacientes com zumbido na OD, e no CGM direito nos pacientes com zumbido na OE. Este paradigma é capaz de visualizar as vias auditivas em pacientes com zumbido, demonstrando uma diminuição significativa na ativação cerebral contralateral à percepção do zumbido, que pode ser explicada por uma atividade neural elevada durante o repouso ou por atividade neural diminuída durante estimulação do lado afetado [24].

Melcher et al. [52] apresentam resultados preliminares de um teste funcional, que poderia ser aplicado na maioria dos tipos de zumbido. São avaliados 14 pacientes com zumbido e 17 indivíduos sem zumbido, com audiometria normal ( $n = 25$ ) e com perda auditiva ( $n = 6$ ). As imagens em aparelho de 3T têm ênfase em CI e CoA, utilizando paradigma relacionado a eventos, técnica com seqüência de pulso com ruído acústico minimizado (SPRAM) e estímulo auditivo de banda-larga binaural (55 dB NPS). Em algumas fases do escaneamento um ruído de 65 dB NPS, gerado pela bobina da máquina, é apresentada em ambas as fases do desenho em bloco. Os resultados são: 1) o estímulo auditivo de banda-larga produz grande ativação do CI em pacientes com zumbido, comparado aos sem zumbido ( $p < 0,05$ , teste t); 2) a adição do ruído da máquina reduz sistematicamente a ativação do CI nos pacientes com zumbido, o que não ocorre nos voluntários normais; e 3) o CoA não demonstra esta atividade frente ao ruído de 65 dB NA. Baseado no resultado 1, pode-se explicar a ocorrência de zumbido e hiperacusia devido à presença de ganho anormal ao longo das vias auditivas; o resultado 2 é compatível com a hipótese em que se amplifica a atividade espontânea relacionada ao zumbido, quando apresentamos um ruído mascarador, e a atividade neural cresce até um nível no CI.

A atividade neural nos pacientes com zumbido pode crescer em resposta ao estímulo na ausência de um som competidor, mas não pode responder da mesma forma na presença de um ruído mascarador devido ao fenômeno de saturação. Desta forma, o paradigma apresentado pode ser utilizado como um teste funcional nos pacientes com zumbido e a RMf de 3T pode revelar uma ativação anormal ao nível do CI evocada por estímulo sonoro [52].

Kovacs et al. [53] examinam a ativação das estruturas corticais e subcorticais (RMf 3 T), utilizando um paradigma de aplicação rápida e simplificada, que pode ser útil clinicamente em pacientes com anormalidades auditivas e/ou tumores próximos ao córtex auditivo. Vinte indivíduos (13 voluntários normais e 7 pacientes com zumbido) são examinados utilizando um desenho em bloco e estímulo auditivo (música) binaural. As estruturas do CoA primário e secundário, bem como as subcorticais (CI e CGM), são visualizadas em pacientes com zumbido e voluntários normais. Em cinco pacientes com tumores, a relação entre a lesão e as estruturas auditivas eloqüentes são identificadas. O paradigma pode ser útil em neuroradiologia clínica, pois é capaz de visualizar áreas com ativação funcional alteradas e/ou deslocadas por lesões tumorais e capaz de identificar mudanças fisiopatológicas de natureza neuroplástica em pacientes com zumbido não-pulsátil [53].

Domènech et al. [54] estudam seis pacientes com zumbido suscetíveis à supressão do sintoma com gerador de som (tons puros de 500 a 4000 Hz de 20 a 50 dB NPS). Todos os pacientes demonstram significativa ativação cortical relacionada à estimulação acústica. Quatro pacientes apresentam diferença estatisticamente significativa na ativação cortical antes e depois da supressão do zumbido [54].

Smits et al. [55] ampliam a casuística do estudo apresentado por Kovacs et al. e confrontam os resultados do grupo de pacientes portadores de zumbido com 10 pacientes sem zumbido. Assim, encontram voluntários sem zumbido que apresentam ativação do CoA primário esquerdo. Os autores concluem que a ativação pela RMf em pacientes com zumbido unilateral apresenta-se contralateral ao lado de percepção do zumbido [55].

## Métodos

O presente estudo é resultado do trabalho conjunto do Grupo de Pesquisa em Zumbido da Disciplina de Otorrinolaringologia e do Núcleo de Neuroimagem Funcional do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (projeto n° 394/04), bem como o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A), o qual foi assinado por todos os participantes antes do experimento. Esteve estudo obteve suporte financeiro junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; bolsa auxílio à pesquisa n° 2004/08579-9).

### 4.1 Casuística

O grupo de estudo (grupo zumbido, GZ) englobou pacientes do Grupo de Pesquisa em Zumbido do HCFMUSP com queixa de zumbido subjetivo e não-pulsátil de diversas etiologias por no mínimo 3 meses. O grupo controle (GC) foi composto de voluntários convocados na comunidade local (familiares e/ou amigos de pacientes, médicos e funcionários da universidade), sem queixa de zumbido, em boas

condições de saúde, sem história de doenças neurológicas, psiquiátricas e/ou otológicas.

Os critérios de inclusão adicionais para ambos os grupos foram: 1) audiometria normal (limiares tonais  $\leq$  a 25 dB NA de 250 a 8000 Hz), realizada com aparelho GSI 61 Clinical Audiometer® (Grason-Stadler, Inc., Madison, EUA); 2) indivíduos destros, confirmados pelo inventário de Edimburgo [56, 57]; 3) ausência de sintomas depressivos e pontuação no inventário de Beck  $<$  20 pontos [58-60]; e 4) educação equivalente ao segundo grau completo [61]. Os participantes foram excluídos do estudo se relatassem: 1) claustrofobia; 2) suspeita de gravidez ou gestação confirmada; 3) uso de próteses metálicas e/ou marcapassos; e 4) uso de qualquer medicação psicotrópica.

Quarenta e oito indivíduos iniciaram o estudo (24 com zumbido, GZ; 24 sem zumbido, GC). No GZ, quatro pacientes foram excluídos durante as etapas do experimento, pelos seguintes motivos: claustrofobia no simulador de ressonância magnética (RM); problemas técnicos no modelo SPRAM; perda auditiva neurosensorial encontrada no seguimento ambulatorial e desistência. No GZ, cinco pacientes adicionais participaram de todas as etapas, porém as imagens não puderam ser processadas por problemas técnicos. No GC, dois participantes apresentaram claustrofobia no simulador de RM, e dois voluntários foram submetidos a todas as etapas, porém seus exames não puderam ser avaliados por problemas técnicos no processamento das imagens.

Sendo assim, o GZ foi composto de 15 pacientes (3 homens, 12 mulheres; tab. 1) entre 18 e 62 anos [média etária (ME)  $40,05 \pm 11,65$  anos; tab. 2]. Já o GC consistiu de 20 voluntários (6 homens, 14 mulheres; tab. 1), com idade entre 27 e 59

anos (ME 40,20 ± 7,85 anos; tab. 2). Os valores dos inventários de Beck e de Edimburgo estão relatados na tab. 2.

Tabela 1 - Distribuição dos participantes de acordo com o sexo

<b>Sexo</b>	<b>CONTROLE</b>	<b>ZUMBIDO</b>	<b>TOTAL</b>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
<b>Masculino</b>	6	3	9
<b>Feminino</b>	14	12	26
<b>TOTAL</b>	20	15	35

Tabela 2 – Idade dos participantes e valores dos inventários de Beck e de Edimburgo de acordo com os grupos

	<b>ME ± DP <sup>1</sup></b>	<b>Inventário de Beck <sup>2</sup></b>	<b>Inventário de Edimburgo <sup>2</sup></b>
<b>Controle</b>	40,20 ± 7,85	5,1 ± 3,99	+83,15 ± 14,11
<b>Zumbido</b>	40,05 ± 11,65	7,1 ± 5,05	+86,50 ± 15,39
<b>Valor - p *</b>	0,956	0,238	0,380

\* Teste de Mann-Whitney

ME= média etária, DP= desvio padrão

<sup>(1)</sup> anos <sup>(2)</sup> pontos

O grau de incômodo dos pacientes ao zumbido foi classificado por:

- 1) questionário de severidade do zumbido (“Tinnitus Handicap Inventory” – THI) [62,63], traduzido e validado para a língua portuguesa (anexo B) [64]. O THI é um questionário com 25 itens capaz de explorar as respostas funcionais, emocionais e catastróficas em resposta ao zumbido, através da graduação do incômodo de zero a 60 pontos (tab. 3) [62,63]; e
- 2) escala numérica de incômodo do zumbido (ENIZ), que varia de zero a dez pontos [8], na qual zero significa ausência de incômodo e dez, incômodo máximo.

Tabela 3 – Interpretação do questionário de severidade THI <sup>1</sup>

Pontuação	Classificação	Interpretação	Grau
0 - 16	Leve	Só ouve em silêncio	1
18 - 36	Médio	Facilmente mascarado por sons ambientais e atividades	2
38 - 56	Moderado	Notado na presença de ruído ambiental, mas não interfere nas atividades diárias	3
58 - 76	Severo	Quase sempre ouvido, perturba sono e interfere nas atividades diárias	4
78-100	Catastrófico	Sempre ouvido, perturba o sono e qualquer atividade	5

<sup>(1)</sup> Newman et al., 1997

## 4.2 Paradigma

Selecionamos 75 estímulos sonoros do catálogo “International Affective Digitized Sounds” (IADS) [65,66], o qual compreende 116 sons do cotidiano padronizados para experimentos de emoção e atenção, e classificados de acordo com a valência emocional e o grau de estímulo <sup>2</sup>. Originalmente, cada som IADS durava 6 s. Devido ao modelo SPRAM, que demandava um estímulo acústico com no máximo 3 s, todos os estímulos sonoros IADS foram convertidos de 6 s para 3 s, e normalizados para a intensidade sonora de 80 dB NA, utilizando o programa Cool Edit ® (Adobe Audition, Adobe Systems, Inc., San Jose, Califórnia, EUA).

A escala “Self Assessment Manikin” (SAM) [67,68] foi utilizada para a classificação emocional do estímulo. Originalmente, a escala é formada por três

<sup>2</sup> O catálogo IADS [63] está disponível em “CD-ROM”, e pode ser solicitado por correio aos autores (“Center for the Study of Emotion and Attention, BOX 100165 HSC, University of Florida, Gainesville, FL, 32610-0165, USA”). Os estímulos sonoros utilizados no experimento foram os seguintes: 1) sons agradáveis: 109, 110, 111, 112, 113, 151, 200, 201, 205, 220, 221, 226, 230, 270, 351, 352, 353, 370, 401, 601, 721, 724, 802, 810, 811, 812, 815, 816, 820, 826; 2) sons neutros: 171, 251, 320, 322, 325, 410, 425, 500, 602, 700, 701, 704, 720, 722, 723; 3) sons desagradáveis: 106, 115, 116, 130, 252, 276, 277, 278, 279, 280, 285, 286, 290, 291, 292, 319, 380, 420, 422, 424, 501, 502, 600, 626, 698, 706, 709, 711, 712, 730. Os números usados são os originais encontrados no catálogo IADS, mantidos para a normatização proposta pelos autores [65].

partes, cada uma com nove opções, delineadas para classificar um estímulo de acordo às dimensões de valência emocional, estímulo e controle [66,68]. Somente as figuras inicial, central e final de cada parte da escala SAM foram utilizadas, porque o tempo de experimento era restrito dentro da RM, devido ao modelo SPRAM e ao sistema de botões de respostas (três opções). A escala SAM modificada, em relação à valência emocional (fig. 3A), era capaz de classificar o som como agradável (boneco feliz, à esquerda), neutro (boneco inexpressivo, central) e desagradável (boneco infeliz, à direita). A segunda parte da escala classificava o grau de estímulo recrutado pelo som (fig. 3B), como excitado (boneco alerta, à esquerda), neutro (boneco inexpressivo, central) e calmo (boneco sonolento, à direita). O presente trabalho analisou especificamente a ativação cerebral aos estímulos sonoros desagradáveis.

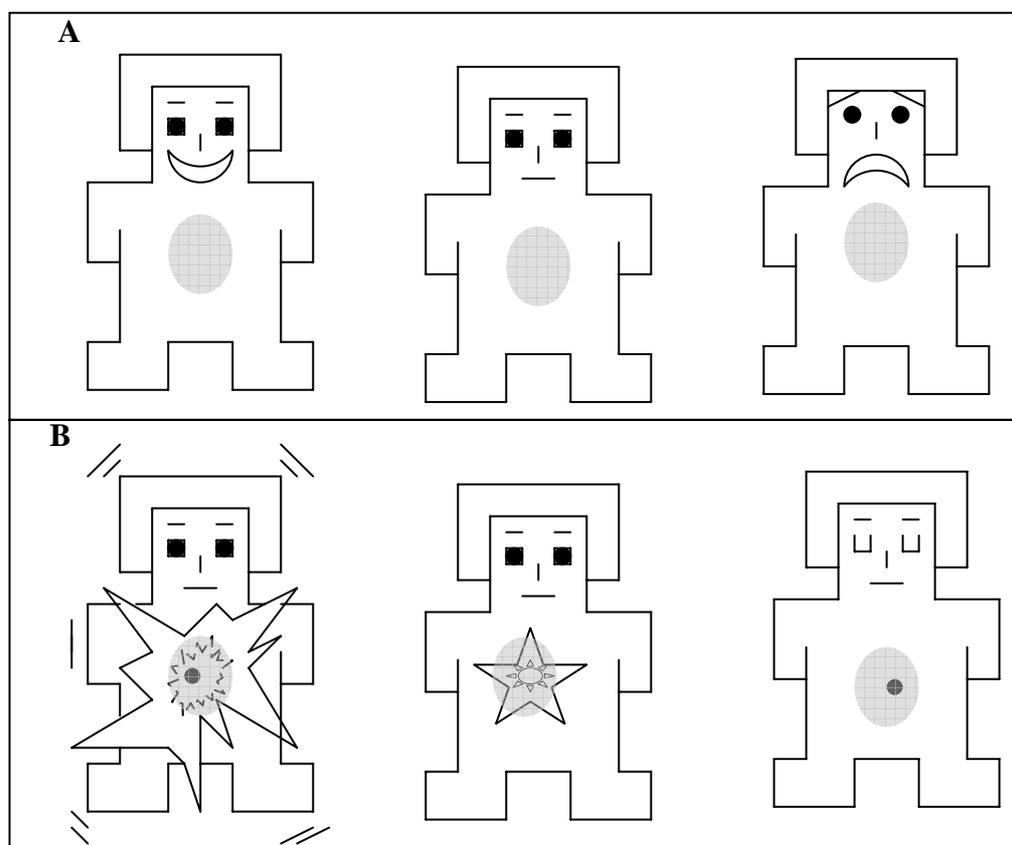


Figura 3. Escala SAM [67, 68] modificada para o ambiente de RMf, utilizada na classificação emocional do estímulo (A= valência emocional, B= estímulo)

### **4.3 Procedimento**

Os estímulos sonoros foram apresentados aos participantes através de fones de ouvido compatíveis com o ambiente de RM (Magnetic Resonance Technologies ®, EUA). Os sons foram individualmente padronizados na intensidade sonora de 80 dB NA por decibelímetro analógico (Instrutemp ®, modelo DEC - 200, São Paulo, Brasil). Ao mesmo tempo em que os indivíduos estavam escutando os sons, também visualizavam a projeção da escala SAM modificada em uma tela, através de um projetor multimídia que cobria 10° do campo visual dos participantes. Após a apresentação de cada som, a escala SAM modificada para valência emocional (fig. 3A) era apresentada e os participantes decidiam qual dos bonecos melhor correspondia as suas emoções desencadeadas pelo som. Assim que apertassem o botão de resposta para valência emocional, imediatamente a segunda parte da escala (fig. 3B) era apresentada e os sujeitos decidiam o quanto excitados estariam em relação ao mesmo som.

A fim de estarem familiarizados com o paradigma e o ambiente da RM, os indivíduos praticavam a mesma tarefa em um simulador de RM, situado no Departamento de Psiquiatria do HCFMUSP . Este simulador de RM consiste em um aparelho original de RM, sem campo magnético, e equipado com exatamente os mesmos dispositivos, incluindo a gravação do ruído do aparelho de RM utilizado no experimento real. Foram usados sons IADS diferentes no simulador (45 estímulos) e no experimento real (30 estímulos).

#### **4.4 Parâmetros de aquisição da RMf**

Os exames foram realizados no Setor de RM do Departamento de Radiologia do HCFMUSP, utilizando-se um aparelho 1.5 T, gradiente de 33 mT/m (General Electric ®, Milwaukee, Winsconsin, EUA), e seqüências eco-planares gradiente de eco sensíveis ao efeito BOLD (“Cartesian Echoplanar”), constituídas de 24 planos orientados em relação às comissuras anterior e posterior (bicomissural), fornecendo uma cobertura completa do cérebro (TR: 9 s/ TE: 40 ms/ FOV: 20 cm/ matriz: 64 x 64 voxels/ espessura: 5 mm/ espaçamento: 0,5 mm/ ângulo de inclinação: 90°/ tempo de silêncio: 7 s), produzindo resolução espacial de 3,125 x 3,125 x 5 mm e temporal de 2,25 s.

Foram também adquiridas imagens estruturais gradiente de ecos do cérebro (volume T1) para fins de referência anatômica e normatização das imagens de ativação dos grupos (FSPGR/ TR: 15 ms/ TE: 5 ms/ FOV: 20 x 15 cm/ matriz: 256 x 192 voxels/ NEX: 1/ espessura: 1,5 mm/ espaçamento: 0 mm/ tempo de aquisição: 5 min e 26 s / ângulo de inclinação: 25°). As imagens estruturais tinham, aproximadamente, o mesmo grau de susceptibilidade magnética, a fim de minimizar os artefatos quando estas foram superpostas com os resultados das imagens funcionais.

O experimento durou aproximadamente uma hora, incluindo a preparação dos participantes e as aquisições estruturais e funcionais.

#### **4.5 Seqüência de pulso com ruído acústico minimizado (SPRAM)**

A apresentação dos estímulos foi de acordo com o desenho relacionado a eventos e com assimetria de fase em relação à aquisição [69]. Os estímulos sonoros

(3 s de duração) de valências emocionais selecionadas (agradável, neutra e desagradável) eram apresentados em ordem aleatória. Por sua vez, a aquisição dos dados de RMf foi realizada através da técnica SPRAM [“silent event-related (SER)”], com estimativa da curva de resposta hemodinâmica (CRH) [“hemodynamic response function estimation (HRFE)”] específica para diminuir a interferência acústica gerada pela RM e apropriada para demonstrar a alteração do fluxo sanguíneo cerebral em condições que envolvem estímulo auditivo [70]. Desta forma, criou-se um período de silêncio (7s de duração), em que os sons puderam ser ouvidos sem a interferência do ruído acústico dos gradientes do equipamento de RM [34]. O estímulo sonoro (3 s) foi apresentado em tempos diferentes dentro do momento de silêncio da máquina (7 s), produzindo momentos distintos da curva BOLD, em que havia mínima interferência do ruído da RM (fig. 4). Assim, uma estimativa da CRH resultou da união de seis momentos distintos do efeito BOLD (dois pontos de cada condição) com mínima interferência do ruído [70].

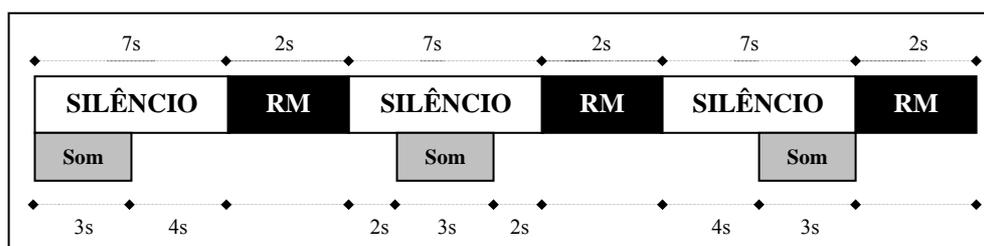


Figura 4. Esquema de apresentação de estímulos sonoros da técnica SPRAM

#### 4.6 Processamento dos dados e estatística

Os dados foram analisados com programa XBAM ® v. 3.4 (Brain Activation Mapping, Brain Image Analysis Unit, Londres, Inglaterra) [71]. O programa utilizou técnicas de correção de movimentos da cabeça durante o exame, correção do sinal de

“spins” em relação aos efeitos de saturação associados à movimentação (“spin history correction”), normalização das imagens [34,71] e registro com coordenadas do atlas de Tailarach e Tournoux [36].

O efeito BOLD foi delineado pela função Poisson, sendo que a inferência estatística foi baseada em abordagem não-paramétrica, e a normalização cerebral no mapa de Talairach [36]. Os autores consideraram as áreas com maior atividade neural (maior efeito BOLD) de acordo com o menor índice de significância ( $p < 0,05$ , corrigido).

Os dados de sexo, idade, inventários de depressão de Beck e de Edimburgo foram analisados usando o programa estatístico SPSS® v. 16.0 (Statistical Analysis Software, Inc., Chicago, EUA) e o teste estatístico de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

As características clínicas do zumbido estão descritas na tab. 4. A pontuação do THI variou entre 14 e 54 pontos, classificando os pacientes em acometimento leve (0 a 16 pontos, grau 1, n = 3), médio (18 a 36 pontos, grau 2, n = 9) e moderado (38 a 56 pontos, grau 3, n = 3).

Tabela 4 – Características clínicas e escalas de incômodo do zumbido em pacientes com audiometria normal no grupo de estudo

Paciente	Localização	Descrição	Tempo de evolução <sup>1</sup>	Percepção	ENIZ <sup>2</sup>	THI <sup>3</sup>
1	OE	Zum-zum	24	Intermitente	7	54
2	OE	Chiado	12	Intermitente	3- 4	34
3	Cabeça	Gerador	240	Intermitente	6	18
4	Bilateral OE>OD	Ondas do mar	36- 48	Intermitente	7	32
5	OE	Cigarra	120	Constante	8	30
6	OE	Som grave	36	Intermitente	5 - 7	34
7	Bilateral OE=OD	Chiado	30	Constante	10	54
8	Bilateral OD>OE	Apito	24	Intermitente	4	14
9	Na cabeça	Apito	264	Constante	8	20
10	OD	Chiado	24	Intermitente	4	22
11	Bilateral OD=OE	Apito	240	Constante	10	42
12	Bilateral OD=OE	Chiado	24	Intermitente	3- 4	14
13	OE	Apito	124	Constante	5	40
14	Cabeça	Chiado	5	Intermitente	3	16
15	Bilateral OE>OD	Chiado	24	Constante	5	28

ENIZ = escala numérica de incômodo ao zumbido

THI = questionário de severidade do zumbido

OE = orelha esquerda, OD = orelha direita, <sup>(1)</sup> meses <sup>(2)</sup> 0 - 10 pontos <sup>(3)</sup> 0 - 60 pontos

As áreas cerebrais ativadas no GZ aos estímulos auditivos desagradáveis estão descritas na tab. 5 (fig. 5). Por sua vez, as áreas cerebrais ativadas no GC estão detalhadas na tab. 6 (fig. 6).

Tabela 5 – Regiões de maior ativação cerebral no grupo zumbido para estímulos sonoros de valência emocional desagradável (n = 15)

Tamanho <sup>1</sup>	Tal [x,y,z]	Valor-p *	% efeito <i>BOLD</i>	BA	Região cerebral <sup>2</sup>
399	[-33,-11,53]	0,005	0,05	72	Ínsula E
77	[40,-7,42]	0,01	0,02	72	Ínsula D
44	[47,15,-7]	0,01	0,04	72	Ínsula D
67	[-61,-30,9]	0,01	0,03	22	Giro temporal superior E
53	[0,-4,48]	0,01	0,02	67	Tálamo
47	[61,-11,4]	0,02	0,04	22	Giro temporal superior D
38	[-43,-56,-29]	0,02	0,01	71	Cerebelo E
40	[14,-78,26]	0,02	0,01	18	Córtex visual primário D
28	[-25,-81,-18]	0,03	0,01	18	Córtex visual primário E
14	[22,-78,-46]	0,03	0,009	71	Cerebelo D
13	[58,-37,-2]	0,03	0,01	21	Giro temporal médio D
20	[29,-63,26]	0,03	0,01	37	Lobo temporal infero-posterior D
11	[7,-74,-29]	0,04	0,01	71	Cerebelo D
8	[-36,15,-7]	0,04	0,01	72	Ínsula E
8	[-7,-11,4]	0,04	0,01	67	Tálamo E

\* p < 0,05, corrigido, XBAM

Tal = coordenadas Talairach, BOLD = “blood oxygenation level dependent”

BA = áreas de Brodmann

D = à direita, E = à esquerda

<sup>(1)</sup> em voxels, <sup>(2)</sup> Atlas Talairach e Tornoux [36]

Tabela 6 – Regiões de maior ativação cerebral no grupo controle para estímulos sonoros de valência emocional desagradável (n = 20)

Tamanho <sup>1</sup>	Tal [x,y,z]	Valor - p *	% efeito BOLD	BA	Região cerebral <sup>2</sup>
438	[-36,-44,42]	0,0005	0,03	66	Hipocampo E
185	[33,-70,-18]	0,004	0,02	19	Córtex visual primário D
80	[58,-22,10]	0,007	0,02	22	Giro temporal superior E
54	[40,-48,-35]	0,007	0,02	71	Cerebelo D
71	[-36,-52,-40]	0,007	0,01	71	Cerebelo E
47	[47,4,42]	0,008	0,02	22	Giro temporal superior D
62	[4,-7,59]	0,009	0,009	67	Tálamo D
36	[51,11,4]	0,01	0,01	45	Giro frontal inferior D
31	[-7,-59,-46]	0,01	0,009	71	Cerebelo E
15	[51,-52,-13]	0,02	0,008	71	Cerebelo D
17	[40,-48,42]	0,02	0,006	66	Hipocampo D
17	[-29,-59,37]	0,02	0,008	37	Lobo temporal ínfero-posterior E
13	[-47,-44,-7]	0,03	0,005	71	Cerebelo E
13	[54,-44,-2]	0,03	0,006	71	Cerebelo D
12	[-47,-19,-2]	0,03	0,005	20	Giro temporal inferior E
10	[29,-56,26]	0,03	0,006	66	Hipocampo D
17	[11,0,20]	0,03	0,004	69	Putâmen D
13	[36,-15,59]	0,05	0,006	72	Ínsula D
6	[4,-74,26]	0,05	0,005	18	Córtex visual primário D

\* p < 0,05, corrigido, XBAM

Tal = coordenadas Talairach, BOLD = “blood oxygenation level dependent”

BA= áreas de Brodmann

D=à direita, E=à esquerda

(<sup>1</sup>) em voxels, (<sup>2</sup>) Atlas Talairach e Tornoux [36]

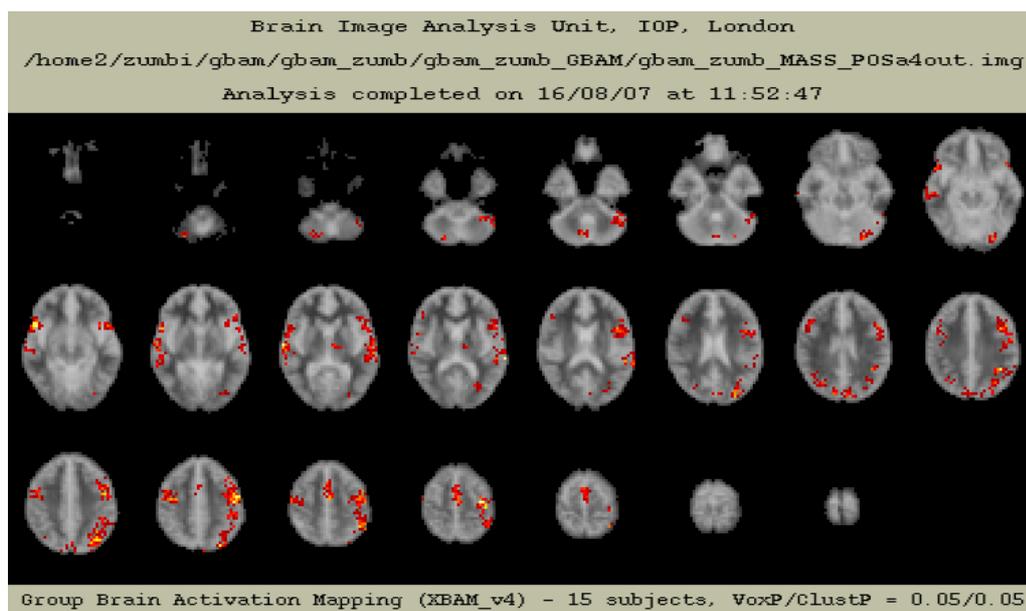


Figura 5 – Mapa da ativação cerebral no grupo zumbido durante estímulo auditivo de valência emocional desagradável (GBAM ,  $p = 0,05$ )

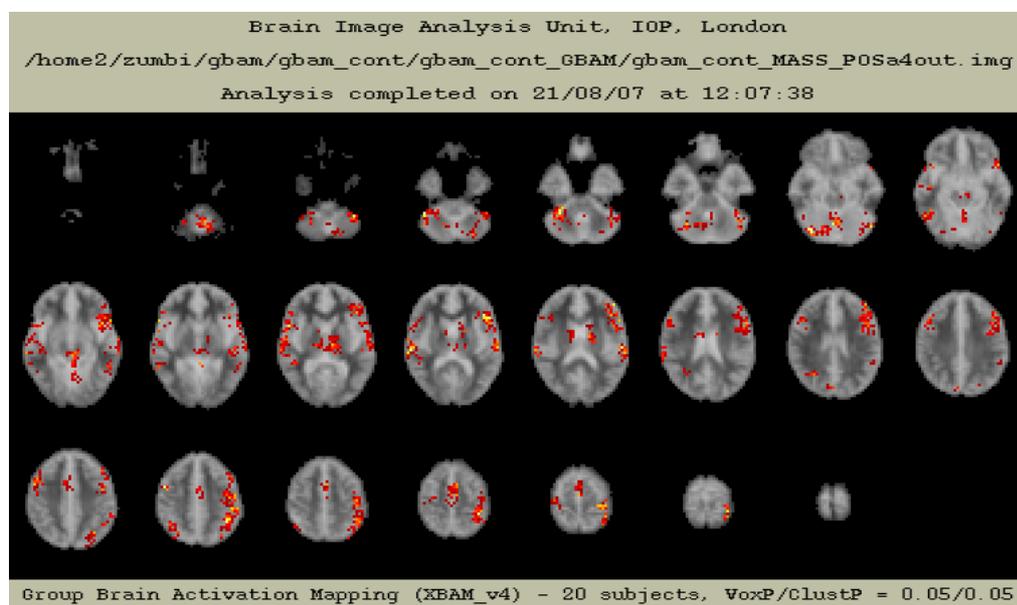


Figura 6 – Mapa da ativação cerebral no grupo controle durante estímulo auditivo de valência emocional desagradável (GBAM ,  $p = 0,05$ )

Na análise comparativa dos grupos (ANOVA,  $p = 0,05$ ), o cerebelo direito apresentou o maior efeito BOLD no GZ (tab. 7, fig. 7), sendo que o giro temporal superior (GTS) esquerdo e o giro frontal inferior (GFI) esquerdo apresentaram a menor ativação neural no GZ em relação aos controles (tab. 7, fig. 8).

Tabela 7 – Análise comparativa GZ “versus” GC para estímulo auditivo de valência emocional desagradável

Análise comparativa	Tamanho <sup>1</sup>	Tal [x,y,z]	Valor - p*	BA	Região cerebral <sup>2</sup>
<b>Zumbido &gt; Controle</b>	8	[29,-44,-29]	0.04	71	Pólo anterior cerebelo D
<b>Zumbido &lt; Controle</b>	25	[-51,-33,15]	0.003	22	Giro temporal superior E
	11	[-40,11,15]	0.05	44	Giro frontal inferior E

\*  $p < 0,05$ , corrigido, XBAM, ANOVA

Tal = coordenadas Talairach, BA= áreas de Brodmann

D = à direita, E = à esquerda

(<sup>1</sup>) em voxels, (<sup>2</sup>) Atlas Talairach e Tornoux [36]

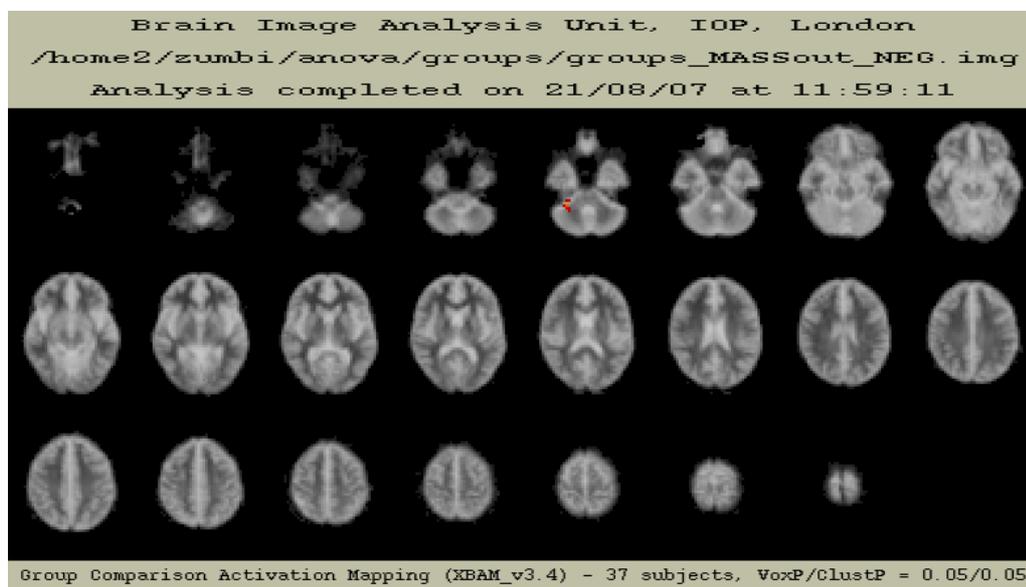


Figura 7 – Mapa da área cerebral mais ativada no grupo zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável (ANOVA,  $p = 0,05$ ). Atividade neural significativamente aumentada no pólo ântero-lateral do cerebelo direito.

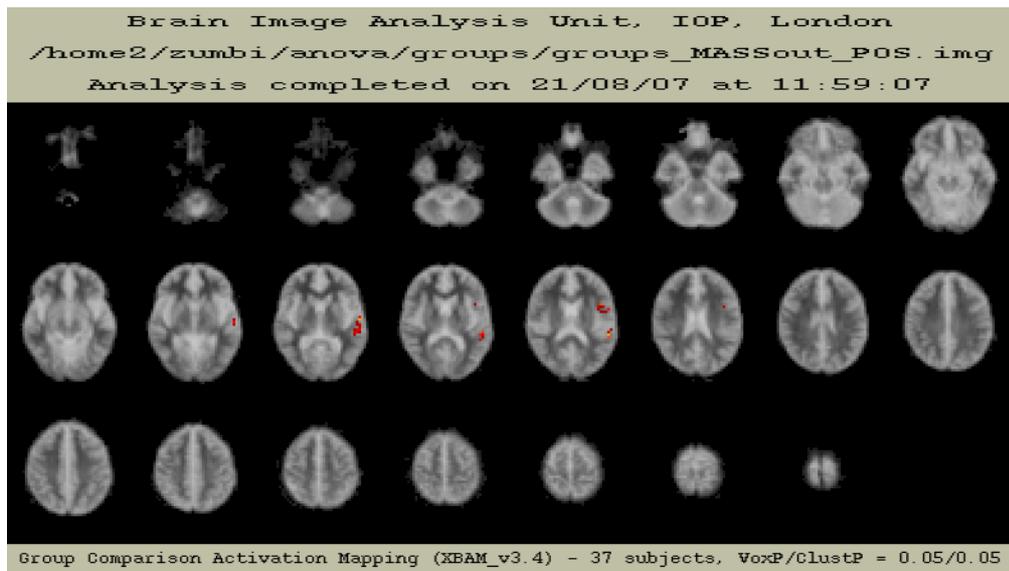


Figura 8– Mapa das áreas cerebrais mais ativadas no grupo zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável (ANOVA,  $p = 0,05$ )

A tab. 8 demonstra o esquema das áreas cerebrais ativadas em ambos os grupos. Observa-se ativação paralela das áreas auditivas (GTS e região ífero-posterior do lobo temporal) e do sistema límbico (ínsula) em ambos os grupos. Por sua vez, a ínsula, a qual é descrita na rede neural ventral reponsável pela identificação emocional do estímulo, foi a área mais ativada no GZ. Já o hipocampo, integrante da rede neural dorsal relacionada à regulação do estado afetivo ao estímulo, foi encontrado apenas nos participantes sem zumbido.

Tabela 8 – Esquema das áreas ativadas nos grupos controle e zumbido para estímulo auditivo de valência emocional desagradável.

	CONTROLE	ZUMBIDO
CÓRTEX AUDITIVO	Giro temporal inferior E (BA 20)	
	Giro temporal superior D (BA 22) *	Giro temporal superior bilateral (BA 22)
	Lobo temporal ínfero- posterior E (BA 37)	Lobo temporal ínfero-posterior D (BA 37)
		Giro temporal médio D (BA 21)
SISTEMA LÍMBICO		
VIA VENTRAL	Ínsula D (BA 72)	Ínsula bilateral (BA 72)
VIA DORSAL	Hipocampo bilateral (BA 66)	--
CÓRTEX VISUAL	Córtex visual primário D, V1 (BA 19)	
	Córtex visual primário D, V2/V3 (BA 18)	Córtex visual primário bilateral, V2/V3 (BA 18)
COGNIÇÃO	Cerebelo bilateral (BA 71) **	Cerebelo bilateral (BA 71)
OUTROS	Tálamo D (BA 67)	Tálamo E (BA 67)
	Giro frontal inferior E (BA 45) *	
	Putâmen D (BA 69)	

Cinza claro = ativação das áreas auditivas (GBAM,  $p = 0,05$ )

Cinza escuro = ativação de áreas límbicas (GBAM,  $p = 0,05$ )

\*Áreas mais ativadas no grupo controle (análise comparativa ANOVA,  $p = 0,05$ )

\*\* Área mais ativada no grupo zumbido (análise comparativa ANOVA,  $p = 0,05$ )

D = à direita, E = à esquerda, BA = área de Brodmann

## Discussão

### 6.1 Aspectos metodológicos

Alguns critérios necessitaram consideração durante o delineamento da metodologia deste trabalho, a citar: uso da técnica SPRAM, inclusão de pacientes com audiometria normal, avaliação do grau de incômodo do zumbido e exclusão dos pacientes com histórico de depressão.

#### 6.1.1 Seqüência de pulso com ruído acústico minimizado

O ruído persistente produzido pela RM produz ativação do CoA e não permite um ambiente completamente controlado para os experimentos de RMf das vias auditivas [72,73]. Entretanto, o delineamento cuidadoso do paradigma para as vias auditivas pode minimizar o efeito do ruído da RM [74].

A intensidade sonora produzida pelos gradientes de eco da seqüência de imagens ecoplanar pode variar entre 117 dB NA em máquinas de 1.5 T a 133 dB NA em aparelhos de 3.0 T [75]. Esta intensidade sonora não somente produz ativação cerebral de regiões envolvidas no processamento auditivo, como também interfere na apresentação dos estímulos sonoros [70]. Estratégias envolvendo modificações de “hardware” e “software” podem ser aplicadas, visando a resolver este problema

metodológico [70]. O ideal seria reduzir a fonte de ruído acústico, porém isto significaria modificar substancialmente não somente o “hardware” dos novos aparelhos, como também de todos aqueles já existentes e que estão sendo usados em pesquisas [70]. Desta forma, a estratégia mais comum e viável aplicada para minimizar o problema consiste em modificações do “software” da RM, associado ao uso de tampões e fones de ouvido adaptados para isolar o efeito do ruído da RM no experimento [70].

Atualmente, as tentativas de reduzir o efeito do ruído acústico em estudos de RMf estão baseadas em modificações na sequência de aquisição e apresentação dos estímulos, sendo que a técnica SPRAM é um exemplo deste tipo de aquisição [70,74]. A abordagem SPRAM inclui um longo tempo de silêncio (igual ou maior de 9 s) [76], durante a técnica relacionada a eventos, e a obtenção de dados para estudo da curva do efeito BOLD [70]. O intervalo de 9 s entre as aquisições de imagem cria um período sem interferência do ruído acústico no efeito BOLD, como também permite a apresentação dos estímulos sonoros durante esta fase [70]. A técnica utilizada neste experimento foi desenvolvida por Amaro et al. [70] e é capaz de amostrar temporalmente a CRH a partir de “n” amostras em tempos variados (2 amostras a partir de cada apresentação de estímulo). Ou seja, após cada estímulo auditivo, o qual é apresentado no período de silêncio, dois pontos temporais (dois volumes de imagens) são adquiridos e, assim, é possível medir a reposta hemodinâmica resultante do estímulo acústico com mínima interferência do ruído da RM (fig. 9) [70]. Em estudo anterior, Amaro et al. [77] demonstraram que a técnica SPRAM obteve um efeito BOLD de um som simples quase duas vezes maior (320 voxels, ou 21.9 mL) que a técnica de aquisição convencional (164 voxels, ou 11.3

mL). Apesar das vantagens metodológicas desta técnica, o tempo de aquisição total do experimento, utilizando a técnica SPRAM, é aproximadamente quatro vezes maior que na técnica convencional (se foram amostrados 8 pontos da curva é necessário usar 12 minutos para colher 40 estímulos, utilizando SPRAM; sendo 3 minutos para colher os mesmos 40 estímulos, utilizando a técnica convencional) [70]. Em alguns tipos de experimento, em que se utilizam vários paradigmas ou em certas patologias, é inviável o uso desta técnica porque aumenta consideravelmente o tempo do experimento [70]. Neste trabalho, a técnica SPRAM foi utilizada porque tínhamos somente um paradigma para ser testado e o tempo não era o primeiro fator a ser considerado. Assim, preferimos aplicar uma técnica mais específica para estudar as vias auditivas, com interferência mínima do efeito da RM, uma vez que estávamos diretamente interessados na atividade das vias auditivas e no efeito provocado pelo zumbido.

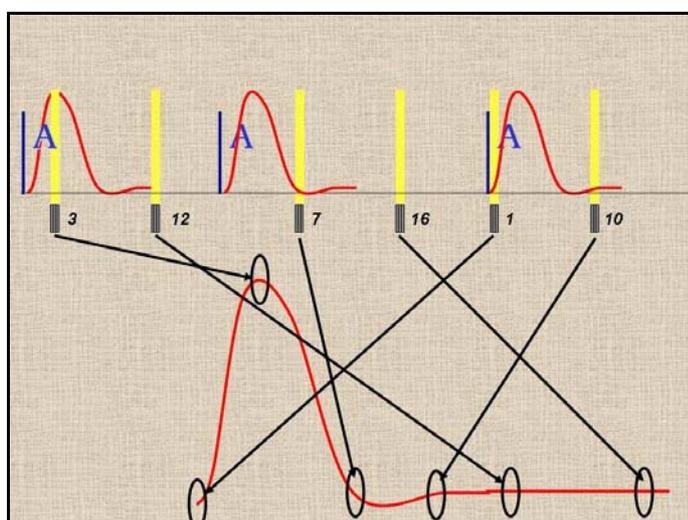


Figura 9 – Estimativa da curva de resposta hemodinâmica (CRH) no modelo de aquisição SPRAM. A curva é construída a partir de seis pontos do efeito BOLD. Observar que a curva é resultado de três eventos e cada um fornece dois pontos para a estimativa da CRH [70] [A= apresentação do estímulo auditivo; os números 3, 12, 7, 16, 1 e 10 representam os pontos temporais da aquisição das imagens (ruído)]

### 6.1.2 Inclusão de pacientes com audiometria normal

Somente 10 % dos pacientes com queixa de zumbido apresentam limiares normais na audiometria tonal e representam um grupo com características clínicas específicas [78]. Medeiros et al. [79] relatam as principais características dessa população atendida no Grupo de Pesquisa em Zumbido do HCFMUSP, a qual também foi o alvo de estudo no presente projeto. Medeiros et al. [79] analisam um total de 744 pacientes com zumbido e encontram zumbido com audiometria normal em 8,8% dos casos (n = 66). Este resultado é congruente com os achados de outros autores que descrevem que perda auditiva pode ser encontrada em mais de 90% dos pacientes com queixa de zumbido [80].

Apesar da raridade desta amostra na clínica diária, consideramos importante estudá-la para isolar as anormalidades relacionadas ao zumbido daquelas possivelmente relacionadas à perda auditiva, a qual, por si só, já resulta em anormalidades no CoA à RMf [81]. Zhang et al. [82] reafirmam a distinta ativação neuronal das áreas cerebrais evocadas por tons puros entre indivíduos com e sem perda auditiva. Os indivíduos sem perda auditiva apresentam ativação funcional mais intensa que os pacientes com perda auditiva no giro de Heschl bilateral, pólo anterior do plano temporal, giro temporal inferior, GTS esquerdo e plano temporal direito. Por outro lado, no giro pré-central, giro pós-central e lobo occipital bilaterais a ativação é mais intensa nos pacientes com perda auditiva [80].

No presente estudo, os participantes com audiometria normal sem zumbido apresentaram o mesmo padrão de ativação neural aumentada no GTS esquerdo (tab. 7, fig. 8), descrito por Zhang et al. em 2006 [80]. Embora os pacientes com zumbido também apresentavam audiometria normal, a ativação do GTS esquerdo foi

significativamente menor que nos pacientes sem zumbido (tab. 7, fig. 8). Clinicamente, o zumbido pode ser o primeiro sintoma de perda auditiva ou o primeiro sinal de certa sensibilidade da via auditiva [78]. Os achados funcionais deste estudo poderiam ser correlacionados à clínica. A menor ativação do GTS em pacientes com zumbido e audiometria normal poderia representar o primeiro sinal de uma alteração das vias auditivas centrais nestes pacientes.

### 6.1.3 Avaliação do grau de incômodo do zumbido

Durante a seleção de pacientes com zumbido e audiometria normal no Grupo de Pesquisa em Zumbido do HCFMUSP, nenhum paciente abordado apresentou acometimento severo e catastrófico ao THI. Alguns pacientes, às vezes, relatavam uma pontuação alta na ENIZ, mas a nota THI não correspondia a um acometimento severo e/ou catastrófico (tab. 4). Especula-se que os pacientes com zumbido e audiometria normal teriam um padrão de zumbido com menor grau de incômodo emocional. Entretanto, para maiores afirmações, seria necessária análise comparativa das respostas do THI entre os pacientes com audiometria normal utilizados neste estudo e pacientes com zumbido e perda auditiva. Estudos preliminares na mesma população de pacientes [78,79], utilizando outras ferramentas de análise do incômodo subjetivo, demonstra que a interferência no estado emocional é menor nos pacientes com zumbido e audiometria normal [76].

O artigo original sobre THI [62] relata que o efeito da perda auditiva não é significativo no questionário ( $p > 0,05$ , teste t), quando a pontuação é comparada entre indivíduos sem ( $n = 25$ ) e com ( $n = 38$ ) perda auditiva. Entretanto, os achados desta tese sugeriram que os pacientes com zumbido e audiometria normal

apresentaram um nível de incômodo menor ao zumbido que aqueles que referem zumbido com perda auditiva. Esta situação poderia ser a responsável pela ausência de padrões de ativação neural esperados, bem como a ocorrência de algumas áreas que não se mostraram estatisticamente significantes na comparação entre os grupos (a citar, ínsula e hipocampo; maiores detalhes são comentados no item 6.6). Embora consideramos a audiometria normal como um importante critério de inclusão, a fim de evitar a variável do efeito da perda de audição na atividade funcional das vias auditivas, este mesmo critério pode ter criado um viés ao selecionar pacientes que eram menos incomodados pelo sintoma.

#### 6.1.4 Exclusão de indivíduos com histórico de depressão

Pacientes com zumbido freqüentemente apresentam-se com significativo estresse psicológico [83]. Os estudos sobre este tópico demonstram uma evidente relação entre zumbido e desordens psicológicas, marcados por ansiedade exacerbada, depressão maior, baixa qualidade de vida, distúrbios do sono e dificuldades de concentração, como também um número consistente de indivíduos relatando que vinham sofrendo sintomas psicológicos antes e/ou após o início do zumbido [83-87].

Achados de neuroimagem funcional confirmam similar ativação cerebral em zumbido e algumas desordens psicológicas. Folmer et al. [88] utilizam RMf para investigar as diferenças da ativação cerebral entre sujeitos com zumbido com diferentes graus de incômodo e relatam que o padrão de ativação cerebral em pacientes com zumbido é similar àquele encontrado para dor, depressão maior, ansiedade e desordem obsessivo-compulsiva. Técnicas de neuroimagem funcional em pacientes com depressão maior têm consistentemente demonstrado a redução do

metabolismo e do fluxo sanguíneo no CoPFDM e CoPFDL [31,89-92]. Finalmente, um estudo específico, aplicando SPECT, encontra diferenças significantes no fluxo sanguíneo cerebral regional entre pacientes depressivos com e sem zumbido, particularmente distribuídas no CoA [93].

Sendo assim, os achados funcionais em depressão e zumbido sugerem considerar a pesquisa de sintomas audiológicos em estudos de depressão, bem como de sintomas depressivos em estudos de zumbido [93].

## **6.2 Neuroimagem funcional em zumbido**

Desde que Sasaki et al. [38], em 1980, primeiramente sugeriu a identificação da atividade neural relacionada ao zumbido (TRA), várias técnicas de mapeamento espacial da atividade cerebral vêm sendo aplicadas ao zumbido [24,39-45]. A maioria dos estudos em zumbido aplicando RMf apresenta uma amostra pequena de pacientes (em torno de dez), sem grupo controle e com perda auditiva associada, utilizando diferentes tipos de paradigma delineados para identificar a atividade neural relacionada ao zumbido (“tinnitus-related neural activity” - TRA) [23,24, 46-55]. A aplicação de diferente metodologia dificulta a comparação dos resultados entre os estudos de neuroimagem funcional em zumbido.

O presente estudo foi delineado para avaliar o processamento de estímulos sonoros de valência emocional desagradável, baseado na hipótese de que os pacientes com zumbido apresentam anormalidades na percepção emocional dos estímulos aversivos. Tal hipótese foi criada segundo as observações de Hallam et al. [12] que correlaciona zumbido à interação psicossomática multidirecional e às

considerações de Jastreboff [2] que explica que o incômodo do zumbido deve-se à associação do sintoma com algo relevantemente negativo na vida do paciente.

A análise dos dados procurou identificar o circuito neural nas áreas temporais, prefrontais e límbicas, as quais podem estar envolvidas no desenvolvimento do incômodo do zumbido, segundo as observções clínicas e experimentais do modelo neurofisiológico [2].

A ativação do sistema límbico não é um achado homogêneo em todos os estudos de neuroimagem em zumbido. Enquanto alguns a reportam [25], outros realçam a ativação de outros centros envolvidos em atenção, emoção e memória [26]. Especificamente, Ostreicher et al. [94] descreve diminuição da ativação da ínsula. Entretanto, Arnold et al. [42], Giraud et al. [43] e Cacace et al. [40,41,46,47] não encontram foco de ativação neural no sistema límbico em indivíduos com zumbido crônico evocado pelo olhar ou por estimulação cutânea. Sendo assim, se a participação do sistema límbico fosse consistentemente encontrada e documentada, auxiliaria a validação, expansão e/ou redirecionamento de conceitos propostos pelos modelos em zumbido.

Por sua vez, o paradigma formado por estímulos sonoros com valência emocional diferentes não tem sido aplicado exaustivamente nos estudos de neuroimagem funcional em zumbido [95]. Somente um trabalho [96] foi encontrado na revisão de literatura (1990 - 2008), no qual músicas agradáveis e desagradáveis são aplicadas em pacientes com e sem zumbido. Os autores utilizam a tecnologia oferecida pelo aparelho de RM 3T, porém não aplicam uma técnica de aquisição de imagens específica para reduzir os efeitos acústicos da RM [96]. O trabalho também apresenta certos problemas metodológicos, uma vez que compara pacientes com

zumbido e perda auditiva, com indivíduos sem zumbido e com audiometria normal, e utiliza uma amostra pequena de pacientes ( $n = 4$ ) [96]. Nesse estudo, os indivíduos sem zumbido apresentaram efeito BOLD positivo na ínsula (relacionada ao processamento cerebral de músicas), a qual não apresenta ativação nos pacientes com zumbido [96].

### **6.3 Modelos que explicam o incômodo do zumbido**

Ambos os modelos psicológico [12] e neurofisiológico [2] referem o envolvimento do SNA, porém discordam sobre a importância de processos cognitivos na percepção exacerbada do sintoma, a qual, por sua vez, é mais defendida por Hallam et al. [12, 15].

O modelo neurofisiológico descreve diversas alças de ativações “top-down” na percepção do zumbido (fig. 1) [2]. A primeira alça de ativação neural é chamada de inferior (alça inferior, AI) e descreve um circuito envolvido na detecção do zumbido e relacionado à ativação do sistema límbico e SNA [2]. Sugere-se que AI opera em um nível subconsciente [21]. Já a alça superior de ativação neural (AS) descreve um circuito novamente envolvendo a detecção inconsciente do zumbido, participação do sistema límbico e SNA, mas também a avaliação consciente do sintoma (ou seja, processos cognitivos envolvendo as crenças pessoais sobre o significado do zumbido) [2]. Jastreboff [21] sugere que AI é dominante na maioria dos pacientes com zumbido e enfatiza a importância do processo de condicionamento inconsciente sobre os processos cognitivos realizados na AS [15].

Na maioria dos trabalhos publicados sobre o modelo neurofisiológico [2,21], Jastreboff cita a participação do córtex pré-frontal (CoPF) e outras áreas corticais

além do sistema límbico na AS, porém não especifica quais seriam estas outras áreas corticais. Por sua vez, em 2004, Jastreboff [97] descreve mais detalhadamente a AS:

Quando o zumbido torna-se altamente significativo, outros centros cerebrais estão envolvidos além do sistema límbico. Outros centros, como áreas CoPF (tendência de uma memória ou idéia persistir sem nenhum aparente estímulo para isto) e o cerebelo (integração multisensorial e interação com sistema somatossensorial) devem ser considerados no zumbido clinicamente significativo.

A participação do cerebelo na AS descrita por Jastreboff [97] pode ser discutida com os resultados deste presente trabalho, uma vez que encontramos atividade neural significativamente aumentada no pólo ântero-lateral do cerebelo direito nos pacientes com zumbido à estimulação auditiva com sons desagradáveis ( $p < 0,05$ ; tab. 7 e fig. 7). Como Jastreboff propõe [97], o cerebelo pode estar integrando e estabilizando funções cerebrais relevantes para cognição e comportamento nos pacientes com zumbido. Uma vez que o cerebelo apresentou-se ativado lateralmente, sugerimos que os pacientes com zumbido estariam com a função de aquisição dos estímulos sonoros desagradáveis mais ativa significativamente que os pacientes sem zumbido, já que a região lateral do cerebelo é relacionada à aquisição e discriminação das informações sensoriais [98]. Os pacientes com zumbido poderiam estar processando de uma forma aumentada os estímulos desagradáveis via cerebelo. Desta forma, os pacientes realmente

apresentaram uma ligação exacerbada com as emoções negativas, como sugerido por ambos os modelos [2, 12].

Apesar dos vários pontos em comum entre o modelo psicológico e neurofisiológico do zumbido, ambos diferem sobre a importância da participação dos processos cognitivos na percepção e incômodo do zumbido [15]. Enquanto o modelo de Jastreboff [2] descreve a ocorrência de processos cognitivos em pacientes altamente incomodados pelo sintoma (via AS) e realça a dominância da AI, o modelo psicológico [12] coloca os processos cognitivos no papel central da percepção exacerbada do sintoma [15]. O achado de ativação primordial do cerebelo neste trabalho sugere que os processos cognitivos estavam significativamente aumentados nos pacientes com zumbido (tab. 7, fig. 7). Ambas as terapias para zumbido, originadas dos modelos, prestam atenção ao componente cognitivo, quando indicam aos pacientes o aconselhamento na TRT (modelo neurofisiológico) [13,15] ou na terapia cognitivo-comportamental (modelo psicológico) [12, 15]. Outros autores, baseados em estudos clínicos, comprovam a importância do aconselhamento na terapia do zumbido [99]. Através de achados de neuroimagem funcional, este presente trabalho sugere que o cerebelo participa de processos cognitivos, e que o aconselhamento sugerido pelas terapias pode ser responsável pela desativação da função exacerbada do cerebelo nos pacientes com zumbido.

Vários aspectos do modelo neurofisiológico são amplamente aceitos, a citar o menor efeito dos processos cocleares no desenvolvimento do incômodo do zumbido, o significativo papel desempenhado pelo SNC e SNA na percepção do zumbido e o tratamento baseado na remoção das emoções negativas através do aconselhamento direto [15]. Entretanto, baseado nos achados da RMf deste trabalho, sugere-se que o

cerebelo pode estar ativado em pacientes com menor grau de incômodo do zumbido, e não somente naqueles altamente perturbados pelo sintoma, como anteriormente descrito pelo modelo neurofisiológico [2,21,97], uma vez que a amostra de pacientes deste trabalho incluiu grau de incômodo leve a moderado segundo o THI.

O modelo neurofisiológico é bastante amplo e permite adaptações à medida que novas descobertas funcionais forem efetivadas. A hipótese da participação do CoPF no incômodo do zumbido é uma afirmativa de valorosa importância que se originou na última década do século passado [2], quando os métodos de neuroimagem funcional ainda estavam em desenvolvimento. Entretanto, atualmente, com os expressivos avanços da RMf, o CoPF pode ser melhor delimitado graças à excelente resolução espacial do exame [32]. A área pré-frontal compreende uma larga extensão do CoF anterior às áreas motoras [98] e incluiu muitas estruturas de citoarquitetura e neurofisiologia distintas (a citar, córtex órbito-frontal, CoPFDL, GCA, entre outros), que têm sido estudadas amplamente pela neuroimagem funcional com paradigmas específicos que deflagram o funcionamento destas áreas [100]. Recente trabalho demonstra ativação aumentada do CoPF em paradigmas capazes de deflagrar medo nos indivíduos avaliados [101]. Sendo assim, a participação do CoPF representa um campo fértil para pesquisas futuras em zumbido. Sugere-se que a descrição das áreas pré-frontais na AS do modelo neurofisiológico pode ser mais detalhada, de acordo com as funções cerebrais que o modelo sugere estarem alteradas. Este presente estudo demonstrou que nem todas as áreas frontais estão ativadas de forma exacerbada, uma vez que o GFI esquerdo faz parte da área pré-frontal e encontrou-se com o efeito BOLD significativamente diminuído nos pacientes com zumbido ( $p < 0,05$ ; tab. 7 e fig. 8).

Por sua vez, como sugerido pelo modelo neurofisiológico, encontrou-se ativação neural paralela das áreas auditivas e do sistema límbico em pacientes com e sem zumbido quando estes escutaram sons desagradáveis (tab. 8). A ativação do sistema límbico ocorreu na ínsula bilateralmente no GZ (tab. 5 e 8, fig. 5) e na ínsula direita e hipocampo bilateral no GC (tab. 6 e 8, fig. 6). Entretanto, estas áreas não foram identificadas na comparação dos grupos ( $p > 0,05$ ; tab. 7, fig. 7 e 8). Segundo o modelo neurofisiológico [2], esperávamos encontrar ativação significativa da ínsula, uma vez que o sistema límbico é descrito como parte de AI e AS [2,13]. A ínsula tem sido identificada em estudos de neuroimagem funcional quando há antecipação de um estímulo aversivo [102], sugerindo que essa área cerebral estaria transportando a informação do estímulo aversivo para a amígdala [30]. Antecipava-se também a ativação da amígdala nos pacientes com zumbido, já que alguns trabalhos relacionam essa estrutura límbica na percepção emocional desagradável do zumbido [99,103]. Entretanto, a atividade neural não foi identificada na amígdala em ambos os grupos (tab. 5 e 6). Uma vez que a amígdala é relacionada à percepção emocional do medo [30], sugerimos que o presente paradigma com os sons desagradáveis não seria capaz de deflagrar medo nos indivíduos testados.

#### **6.4 Cerebelo e cognição**

Tradicionalmente, o cerebelo é considerado na coordenação dos movimentos voluntários, marcha, postura, fala e funções motoras [104]. Entretanto, estudos recentes indicam que o cerebelo participa em processos de cognição e comportamento [104]. Do ponto de vista anatômico, não deveria ser uma surpresa que o cerebelo apresenta outras funções além do clássico papel de controle motor

[104]. Embora o cerebelo constitua somente 10% do peso cerebral total, ele contém mais da metade de todos os neurônios cerebrais [105]. O cerebelo também é amplamente conectado via tálamo às várias outras áreas cerebrais, que são relevantes para cognição e comportamento, incluindo o CoFDL, o CoFDM, as áreas temporais e parietais, o GCA e o hipotálamo posterior [105,106]. Esta conexão descrita entre cerebelo e áreas temporais via tálamo pode estar ativada nos pacientes com zumbido, uma vez que estas três áreas (cerebelo, áreas temporais e tálamo) foram delimitadas nos pacientes com zumbido. Sugere-se considerá-las como parte da AS descrita pelo modelo neurofisiológico [2,21,97].

No entanto, cautela deve ser aplicada ao interpretar o papel do cerebelo na percepção do zumbido. Autores experientes advertem que é altamente improvável que uma área específica modifique processos emocionais e cognitivos, uma vez que as funções mentais tendem a ser amplamente distribuídas em vários circuitos cerebrais [107,108]. Nos estudos funcionais, os efeitos cerebelares não ocorrem isolados e raramente são as áreas de efeito BOLD mais robusto, sugerindo que outras áreas corticais mediam os processos cognitivos implicados pelo cerebelo, o que apresenta um efeito de integração das informações em cognição [104,107,109]. Neste presente trabalho, os achados do efeito BOLD no cerebelo ocorreram em ambos os grupos, mas também não foram os mais robustos; contudo, a atividade neural surgiu mais significativamente no cerebelo quando os pacientes com e sem zumbido foram comparados ( $p < 0,05$ ; tab. 7 e fig. 7), sinalizando que o cerebelo representa uma área de integração para os processos cognitivos nos pacientes com zumbido.

O cerebelo também é relacionado ao efeito de compensação de funções cerebrais quando alguma outra área cortical não está trabalhando efetivamente [110]. O hipocampo não foi identificado nos pacientes com zumbido (tab. 5 e 8) e apresentou atividade neuronal nos pacientes sem zumbido (tab. 6 e 8). O hipocampo é descrito por alguns autores na regulação do estado afetivo a um estímulo emocional [30,31] (maiores detalhes no item 6.6) e em processos cognitivos [111]. A atividade neural do cerebelo pode ter sido originada para compensar a ausência de função do hipocampo nos pacientes com zumbido.

#### **6.5 Considerações sobre BA 22 e BA 44**

O giro temporal superior (BA 22) contém várias estruturas cerebrais relevantes nesta discussão, a citar: 1) área auditiva primária (BA 41 e 42; região cortical responsável pela sensação sonora); e 2) área de Wernicke (parte posterior da BA 22; região envolvida no processamento da fala) [98].

Vários trabalhos prévios, utilizando PET e RMf, descrevem alterações anormais do efeito BOLD (aumento ou diminuição) no CoA primário (BA 41 e 42) em pacientes com zumbido [23,42,94], sugerindo que a TRA pode estar ocorrendo no GTS (mais especificamente BA 41 e 42). Os achados deste estudo demonstraram o efeito BOLD significativamente diminuído no GTS (BA 22) esquerdo nos pacientes com zumbido ( $p < 0,05$ ; tab. 7, fig. 8). Desta forma, concorda-se com a idéia, descrita por Melcher et al. [23], que “a percepção do zumbido ocorre devido à atividade neural anormalmente elevada nas vias auditivas e que a estimulação da via auditiva com um som externo evoca uma atividade neural diminuída, por efeito de saturação ou mascaramento fisiológico”. Em outras palavras, os pacientes com

zumbido deste estudo poderiam estar apresentando uma atividade neural anormalmente alta no GTS (BA22, que inclui BA 41 e 42, CoA primário), que foi identificada indiretamente pela atividade neural do GTS esquerdo significativamente menor, evocada pelos estímulos sonoros desagradáveis, já que as vias auditivas estariam saturadas pela atividade neural aumentada relacionada ao zumbido.

Por sua vez, a região posterior da BA 22 (BA22p) representa a área de Wernicke, que, na maioria dos indivíduos, está localizada no hemisfério cerebral esquerdo (hemisfério dominante) [98]. A área de Wernicke (BA22p) é conectada à área de Broca (BA 44) pelo fascículo arqueado e ambas as áreas estão relacionadas, principalmente, ao processamento da linguagem [98]. Estas áreas da fala também estão conectadas ao CoA primário (BA 41 e 42) e são importantes na compreensão das palavras (principalmente no hemisfério esquerdo) [98]. Neste estudo, o GTS esquerdo (BA 41, 42 e 22p) e o GFI esquerdo (BA44) demonstraram o mesmo padrão de atividade neural, isto é, diminuição significativa do efeito BOLD nos pacientes com zumbido em relação aos controles (tab.7, fig. 8). O efeito em BA 44 pode ter sido criado pela atividade da BA 22, uma vez que estas áreas são intimamente conectadas.

## **6.6 Percepção emocional de um estímulo**

Os resultados também podem ser interpretados de acordo com a teoria da percepção emocional, que tem sido investigada e suas anormalidades relacionadas às desordens psiquiátricas [30,31]. Especificamente a percepção emocional de um estímulo aversivo é pesquisada por Scott et al. [112] que encontra reconhecimento alterado do medo em casos de lesões bilaterais da amígdala. Entretanto, a base

neuropsicológica da percepção emocional dos estímulos auditivos desagradáveis em pacientes com zumbido ainda não foi investigada [95].

Teorias prévias tentam explicar a base neuropsicológica da percepção emocional [27,28]; todavia, recentemente, outros autores [29] propõem que há três processos envolvidos na avaliação da percepção emocional de um estímulo [30]. Estes processos incluem: 1) identificação do significado emocional do estímulo; 2) produção de um estado afetivo em resposta ao estímulo, e 3) regulação do estado afetivo, que pode envolver a inibição ou modulação dos processos 1 e 2 (fig. 2). Recentes achados de neuroimagem funcional indicam que circuitos neurais ventral e dorsal estão envolvidos nesses processos [30,113-115]. O sistema ventral compreende amígdala, ínsula, “ventral striatum”, regiões ventrais do GCA e CoPF. Estas áreas são importantes para a identificação do significado emocional do estímulo, produção de ambos, normal e anormal, estados afetivos [30]. Por sua vez, o sistema neural dorsal é formado pelo hipocampo, regiões dorsais do CGA e CoPF, os quais são responsáveis pela execução de tarefas cognitivas e pela regulação do estado afetivo e subsequente comportamento [116]. O quanto um estímulo é identificado como emotivo e a produção de um estado afetivo frente a este estímulo são provavelmente dependentes do nível de atividade e interação entre esses dois circuitos neurais [30]. Em pacientes com zumbido, sugere-se que anormalidades funcionais nos circuitos neurais ventral e/ou dorsal estariam ocorrendo, especialmente, em relação ao processamento emocional dos estímulos auditivos desagradáveis. Além disso, estas supostas anormalidades poderiam estar relacionadas ao incômodo aumentado do zumbido [110].

Primeiramente, a ínsula direita foi ativada quando os indivíduos sem zumbido estavam escutando os sons desagradáveis do catálogo IADS (tab. 6, fig. 6), significando que a ínsula pode fazer parte do circuito ventral relacionado à identificação do estímulo emocional como desagradável. Em segundo, o hipocampo esquerdo apresentou o mais robusto efeito BOLD nos indivíduos sem zumbido (tab. 6, fig. 6); sendo assim, o hipocampo pode ser a estrutura do circuito dorsal responsável pela regulação adequada do estado afetivo frente ao estímulo sonoro desagradável nos indivíduos sem zumbido. Por outro lado, os pacientes com zumbido demonstraram maior ativação neural da ínsula bilateralmente e nenhuma atividade no hipocampo (tab. 5, fig. 5), indicando que pode haver uma falha da atividade adequada do circuito dorsal capaz de inibir ou modular a resposta afetiva ao estímulo auditivo desagradável (fig. 10). Desta forma, sugere-se que os pacientes com zumbido possam estar marcadamente identificando esta percepção sonora fantasma como algo desagradável (via ínsula), devido a uma falha no mecanismo neural controlador da resposta afetiva ao zumbido (via hipocampo). Especula-se que o incômodo maior em alguns casos de zumbido possa ser causado por uma anormalidade no sistema responsável pela percepção do significado emocional do estímulo (atividade neural aumentada na ínsula), como também pela falha de inibição ou modulação da resposta afetiva ao zumbido (ausência de atividade neural no hipocampo).

Na análise comparativa entre os grupos (ANOVA,  $p = 0,05$ ), a ínsula e o hipocampo não demonstraram efeito BOLD significativo, que poderia corroborar ainda mais esta interpretação (tab. 7). A ausência de dados significantes delimitados na ínsula e no hipocampo na comparação dos grupos pode ter ocorrido: 1) pela

pequena amostra de pacientes com zumbido (n = 15); e 2) pelo viés criado ao selecionarmos somente pacientes com zumbido e audiometria normal, que nos levou a recrutar pacientes com menor nível de incômodo do sintoma (classificação THI leve à moderada).

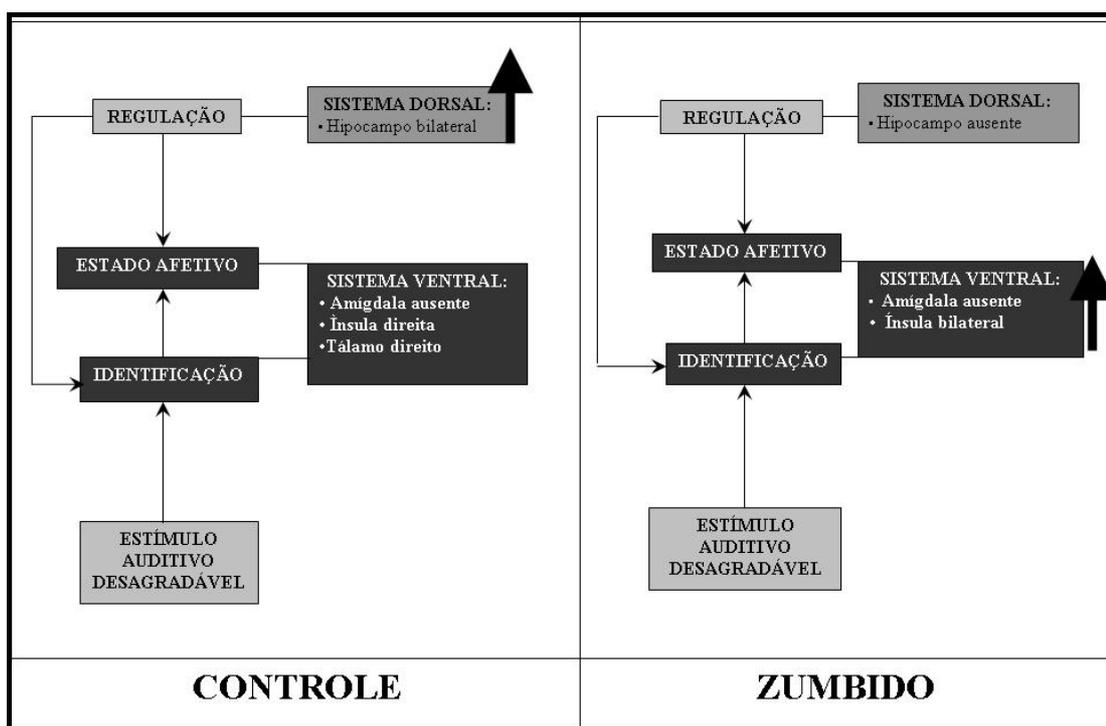


Figura 10 - Diagrama comparativo dos achados nos grupos controle e zumbido, segundo os circuitos neurais ventral e dorsal para percepção de um estímulo emocional

## Conclusões

A percepção emocional de estímulos auditivos desagradáveis foi estudada através de RMf, objetivando: 1) identificar a ativação paralela das vias auditivas e não-auditivas (especialmente sistema límbico), a fim de corroborar as teorias que analisam o incômodo aumentado do zumbido; e 2) avaliar se os pacientes com e sem zumbido estavam ativando a mesma rede neural descrita na teoria da percepção emocional de um estímulo.

Encontrou-se ativação paralela das vias auditivas e do sistema límbico em ambos os grupos; entretanto, especialmente o sistema límbico não demonstrou uma ativação mais significativa quando os grupos foram comparados. O cerebelo foi identificado com a atividade neural mais significativa nos pacientes com zumbido. A ativação cerebelar foi proposta pelo modelo neurofisiológico, que descreveu sua participação como um centro cerebral integrativo ativado em pacientes incomodados significativamente pelo zumbido.

Ambos os pacientes com e sem zumbido estariam recrutando o mesmo circuito neural para percepção emocional de um estímulo, porém com participação distintas dos sistemas ventral e dorsal. Assim, a percepção dos estímulos auditivos desagradáveis em indivíduos sem zumbido envolve uma robusta atividade neural do sistema dorsal (via hipocampo), que é capaz de regular o estado afetivo frente ao

estímulo. Por outro lado, nos pacientes com zumbido, a ativação neural ocorre de forma pronunciada na ínsula, sem participação do hipocampo. Desta forma, sugere-se que o incômodo maior em alguns casos de zumbido possa ser causado por uma anormalidade no sistema responsável pela percepção do significado emocional do estímulo (atividade neural aumentada na ínsula), como também pela falha de inibição ou modulação da resposta afetiva ao zumbido (ausência de atividade neural no hipocampo).

## Referências

1. Mc Fadden D. In: *Tinnitus: Facts, theories and treatments*. Washington: National Academy Press; 1982. p.1-150.
2. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*. 1990; 8:221-54.
3. Coles RRR. Epidemiology of tinnitus. In: Hazell JWP, editor. *Tinnitus*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p.46-70.
4. Sanchez TG. *Zumbido: Estudo da correlação entre limiar tonal e eletrofisiológico e das respostas elétricas do tronco cerebral* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1997.
5. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow Jr. JB, editor. *Tinnitus: theory and mangement*. Hamilton: B. C. Decker; 2004. p.16-41.
6. Coelho CCB, Sanchez TG, Bento RF. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. *International Arquivos of Otorhinolaryngology*. 2004; 8(3):216-24.

7. Lima AS. *Efeito da melhora da audição sobre o zumbido em pacientes com hipoacusia condutiva submetidos à timpanoplastia e estapedectomia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.
8. Lima AS, Sanchez TG, Moraes MFB, Batezati-Alves SC, Bento RF. The effect of tympanoplasty on tinnitus in patients with conductive hearing loss: a six-month follow-up. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007; 73(3):384-89.
9. Sanchez TG. Zumbido. In: Bento RF, Miniti A, Marone SAM, editores. *Tratado de Otologia*. São Paulo: Editora USP; 1998. p.322-30.
10. Henry JA, Meickle MB. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol.* 2000; 11(3):138-55.
11. Sanchez TG. Reabilitação do paciente com zumbido. In: *Tratado de Otologia da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Editora Roca; 2003.p.311-24.
12. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachmann S, editor. *Contributions to Medical Psychology*. Oxford: Pergamon; 1984.
13. Jastreboff P, Jastreboff M. How TRT derives from the neurophysiological model. In: *Proceedings 6<sup>th</sup> ITS*. Cambridge (UK); 1999.
14. Jastreboff M. Controversies between cognitive therapies and TRT counseling. In: *Proceedings 6<sup>th</sup> ITS*. Cambridge (UK); 1999.
15. Mckenna L. Models of tinnitus suffering and treatment compared and contrasted. *Audiological Medicine.* 2004; 2:1-14.
16. Kaltenbach JA. The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. *Hear Res.* 2006; 216-17:224-34.

17. Jacobson GP, Calder JA, Newman CW, Peterson EL, Wharton JA, Ahmad BK. Electrophysiological indices of selective auditory attention in subjects with and without tinnitus. *Hear Res.* 1996; 97:66-74.
18. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122:143-8.
19. Cuny C, Norena A, El Massioui F, Chert-Croze S. Reduced attention shift in response to auditory changes in subjects with tinnitus. *Audiol Neurootol.* 2004; 9:294-302.
20. Sanchez L, Stephens D. A tinnitus problem questionnaire in a clinic population. *Ear Hear.* 1997; 18:210-7.
21. Jastreboff PJ, William CG, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otolaryngol.* 1996; 17(2):236-40.
22. Cacace AT. Delineating tinnitus-related activity in the nervous system: application of functional imaging at the *fin de siècle*. In: *Proceedings 6<sup>th</sup> ITS*. Cambridge (UK); 1999. p. 39-44.
23. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology (Bethesda).* 2000, 1058-72.
24. Smits M, Kovacs S, De Ridder D, Peeters R, Van Hecke P, Sunaert S. Lateralization of signal change in the auditory pathway in patients with lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging (fMRI). In: *Proceedings 8<sup>th</sup> ITS*. Pau (France); 2005. p.45.
25. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology.* 1998; 50:114-20.

26. Mirz F, Pedersen CB, Ovesen T. Brain mapping may reveal origins of tinnitus. *NeuroImage*. 1998; 387.
27. Arnold MB. *Emotion and personality*. New York: Columbia University Press; 1960.
28. Lazarus RS. Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol*. 1991; 46:352-67.
29. Clore GL, Ortony A. Cognition in emotion: always, sometimes or never? In: Davis K, Charney DS, Coyle J, Nemeroff CB, editores. *Cognitive Neuroscience of Emotion*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.24-61.
30. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:504-14.
31. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:515-28.
32. Cabella BCT. *Inferência estatística em métodos de análise de ressonância magnética funcional* [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo; 2008.
33. Mourão ML, Zanatta W, Amaro Jr E, Arantes PR, Mello SMB, Mendonça RA, Amaral L, Ferreira N, Marin AS, Silva MJ, Lima SS. RM funcional: um guia prático. In: *Proceedings 32<sup>a</sup> Jornada Paulista de Radiologia*. São Paulo; 2002.
34. Amaro Jr E. *Modulação cortical da percepção auditiva: análise por ressonância magnética funcional* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.

35. Kollias SS, Valavanis A, Golay XG, Bosiger P. Functional magnetic resonance imaging of cortical activation. *Int J Neuroradiol.* 1996; 2(5):450-72.
36. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* New York: Thieme Medical Publishers; 1988.
37. Zatorre RJ, Binder JR. In: *Functional and structural imaging of the human auditory system. Brain mapping: the systems.* San Diego: Academic Press; 2000. p. 365-402.
38. Sasaki CT, Kauer JS, Babitz L. Differential ( $^{14}\text{C}$ ) 2-deoxyglucose uptake after deafferentation of the mammalian auditory pathway – a model for examining tinnitus. *Brain Res.* 1980; 194:511-6.
39. Gardner A, Pagani M, Jacobsson H, Lindberg G, Larsson SA, Wägner A, Hällström T. Differences in resting state regional cerebral blood flow assessed with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT and brain atlas matching between depressed patients with and without tinnitus. *Nuclear Medicine.* 2002; 23(5):429-39.
40. Cacace AT, Lovely TJ, McFarland DJ. Anomalous cross-modal plasticity following posterior fossa surgery: some speculations on gaze-evoked tinnitus. *Hear Res.* 1994; 81:22-32.
41. Cacace AT. Imaging tinnitus with fMRI. *JARO.* 1997; 20:7.
42. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with ( $^{18}\text{F}$ ) deoxyglucose. *J Oto-Rhino-Laryngol Relat Spec.* 1996; 58:195-9.
43. Giraud AL, Chéry-Croze S, Fischer G. A selective imaging tinnitus. *Neuro Report.* 1999; 10:1-5.

44. Lockwood AH, Burkard RF, Salvi RJ. Positron emission tomography (PET) studies of gaze-evoked tinnitus. *JARO*. 1999; 22:119.
45. Mirz F, Brahe PC, Koichi I, Peter J. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res*. 1999; 133-44.
46. Cacace AT, Cousins J, Moonen CWT. In-vivo localization of phantom auditory perceptions during functional magnetic resonance imaging of the human brain. In: *Proceedings 5<sup>th</sup> ITS*. Portland (USA); 1995. p. 397-401.
47. Cacace AT, Cousins JP, Parnes SM. Cutaneous-evoked tinnitus: I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol Neurootol*. 1999; 4:247-57.
48. Levine RA, Melcher JR, Sigalovsky I. Abnormal inferior colliculus activation in subjects with lateralized tinnitus. *Ann Neurol*. 1998; 44:441.
49. Guimarães AR, Melcher JR, Talavage TM, Levine RA. Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum Brain Mapp*. 1998; 6:33-41.
50. Sigalovsky IS, Melcher JR, Levine RA. Growth of fMRI activation with stimulus level in the inferior colliculi: implications for understanding tinnitus-related abnormalities. In: *Proceedings 7<sup>th</sup> ITS*. Perth (Australia); 2002. p.317-22.
51. Melcher JR, Sigalovsky IS, Levine RA. Tinnitus-related fMRI activation patterns in human auditory nuclei. In: *Proceedings 7<sup>th</sup> ITS*. Perth (Australia); 2002. p.166-70.
52. Melcher JR, Levine RA, Norris B, Bergevin C. Abnormal fMRI activation in the inferior colliculi (IC) of tinnitus subjects. In: *Proceedings 8<sup>th</sup> ITS*. Pau (France); 2005. p.42.

53. Kovacs S, Peeters R, Smits M, De Ridder D, Van Hecke P, Sunaert S. Activation of cortical and subcortical auditory structures at 3T by means of an fMRI paradigm suitable for clinical use. In: *Proceedings 8<sup>th</sup> ITS*. Pau (France); 2005. p.41.
54. Domènech J, Casellas S, Traserra J, Falcó C, Berenguer J, Pujol T. Changes in brain activity in patients with tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging. In: *Proceedings 8<sup>th</sup> ITS*. Pau (France); 2005. p.44.
55. Smits M, Kovacs S, De Ridder D, Peeters R, Van Hecke P, Sunaert S. Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. *Neuroradiology*. 2007; 49(8):669-79.
56. Olfeld RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychology*. 1971; 9(1):97-113.
57. Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, Ringelstein E-B, Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*. 2000; 123:2512-18.
58. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory of measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4:53-63.
59. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1998; 8:77-100.
60. Gorestein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*. 1998; 25(5):245-50.
61. Seidman LJ, Breiter HC, Goodman JM, Woodruff PW, O'Craven K, Savoy R, Tsuang MT, Rosen BR. A functional magnetic resonance imaging study of auditory

- vigilance with low and high information processing demands. *Neuropsychology*. 1998; 12(4):505-18.
62. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122:143-8.
63. Newman CW, Wharton JA, Jacobson GP. Self-focused and somatic attention in patients with tinnitus. *J Am Acad Audiol*. 1997; 8:143-9.
64. Ferreira PEA, Cunha F, Onishi ET, Branco-Barreiro FCA, Ganança FF. Tinnitus handicap inventory: adaptação cultural para o Português Brasileiro. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2005; 17(3):303-10.
65. Bradley MM, Lang PJ. In: *International affective digitized sounds (IADS): stimuli, instruction manual and affective ratings*. Gainesville: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida; 1999.
66. Bradley MM, Lang PJ. Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*. 2000; 37:204-15.
67. Lang PJ. Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. In: Sidowsky JB, Johnson JH, Williams TA, editores. *Technology in mental health care delivery systems*. Norwood: Ablex; 1980. p.199-237.
68. Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1994; 25:49-59.
69. Price CJ, Veltman DJ. The critical relationship between the timing of stimulus presentation and data acquisition in blocked designs with fMRI. *NeuroImage*. 1999; 10(1):36-44.

70. Amaro Jr E, Williams SCR, Shergill SS, Fu CHY, Macsweeney M, Picchioni MM. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16(2):497-510.
71. Brammer M, Bulmore E. *XBAM\_v.3 - Brain Image Analysis Unit (BIAU)*. London: Center for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry; 1996. [http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/Departments/BioComp/BIAU/xbam\\_v3.shtml](http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/Departments/BioComp/BIAU/xbam_v3.shtml).
72. Ulmer JL, Biswall BB, Mark LP. Acoustic echoplanar scanner noise and pure tone hearing thresholds: the effects of sequence repetition times and acoustic noise rates. *J Comput Assist Tomogr*. 1998; 22:480-6.
73. Talavage TM, Edmister WB, Ledden PJ, Weisskoff RM. Quantitative assessment of auditory cortex responses induced by imager acoustic noise. *Hum Brain Mapp*. 1999; 7:79-88.
74. Amaro Jr E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain and Cognition*. 2006; 60:220-32.
75. Ravicz ME, Melcher JR, Kiang NY. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J Acoust Soc Am*. 2000; 108:1683-96.
76. Hall DA, Summerfield AQ, Gonçalves MS, Foster JR, Palmer AR, Bowtell RW. Time-course of the auditory BOLD response to scanner noise. *Magn Reson Med*. 2000; 43:601-6.
77. Amaro Jr E, Brammer MJ, Cruz ACM. Comparing silent event-related fMRI with normal acquisitions. *Radiology*. 2001; 221:37.
78. Sanchez TG, Medeiros IRT, Levy CPD, Ramalho JRO, Bento RF. Tinnitus in normally hearing patients: clinical aspects and repercussions. *Rev Bras Otorinolaringol*. 2005; 71(4):427-31.

79. Medeiros I, Sanchez TG, Levy C, Santos H, Ramalho J. Tinnitus in normal hearing patients: an uncommon group. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131(2):250.
80. Hesse G, Laubert A. Tinnitus retraining therapy. Indications and treatment goals. *HNO.* 2001; 49:764-77.
81. Moore DR. Effects of long-term unilateral hearing loss on the lateralization of fMRI measured activation in human auditory cortex. In: Syka J, Merzenich MM, editores. *Plasticity and signal in the auditory system.* New York: Springer US Publisher; 2005.
82. Zhang Y, Geng Z, Zhang Q, Li W, Zhang J. Auditory cortical responses evoked by pure tones in healthy and sensorineural hearing loss subjects: functional MRI and magnetoencephalography. *Chin Med J.* 2006; 119(18):1548-54.
83. Savastano M, Aita M, Barlani F. Psychological, neural, endocrine, and immune study of stress in tinnitus patients: any correlation between psychometric and biochemical measures? *Ann Otol Rhino Laryngol.* 2007; 116(2):100-6.
84. Erlandsson SI, Rubinstein B, Axelsson A, Carlsson SG. Psychological dimensions in patients with disabling tinnitus and craniomandibular disorders. *Br J Audiol.* 1991; 25:15-24.
85. Kemp S, George RN. Diaries of tinnitus sufferers. *Br J Audiol.* 1992; 26:381-86.
86. Savastano M, Maron MB. Importance of behavior in response to tinnitus symptoms. *Int Tinnitus J.* 1999; 5:121-24.
87. D'Amelio R, Archonti C, Scholz S, Falkai P, Plinkert PK, Delb W. Psychological distress associated with acute tinnitus [in German]. *HNO.* 2004; 52:599-603.

88. Folmer RL, Stevens AA, Martin WH, Honey RE, Thraves LL. fMRI of brain activity associated with tinnitus severity and residual inhibition. In: *Proceedings 7<sup>th</sup> ITS*. Perth (Australia); 2002. p.131-35.
89. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46:243-50.
90. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*. 1993; 23:579-90.
91. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel V, Hackett E, Trenary M, Abel L, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1997; 41:15-22.
92. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*. 1997; 31:393-432.
93. Gardner A, Pagani M, Jacobsson H, Lindberg G, Larsson SA, Wägner A, Hällström T. Differences in resting state regional cerebral blood flow assessed with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT and brain atlas matching between depressed patients with and without tinnitus. *Nuclear Medicine*. 2002; 23(5):429-39.
94. Oestreicher E, Willoch F, Lamm K. Changes in metabolic glucose rate in the central nervous induced tinnitus. *JARO*. 1999; 22:42.
95. Batezati-Alves SC, Sanchez TG, Amaro EJ, Sa2008comano VS, Cruz AC, Nucci-Silva MP, Akiba M. The emotion perception of acoustic stimuli: fMRI of tinnitus. In: *Proceedings of 9<sup>th</sup> ITS*. Gothenburg: Sweden; 2008, p.52.

96. Husain F, Horwitz B, Pajor N. The effect of pleasant and unpleasant sounding music in persons with hearing loss and tinnitus: an fMRI study [abstract]. *ARO Meeting*. 2008.
97. Jastreboff PJ. The neurophysiological model of tinnitus. In: Snow JB, editor. *Tinnitus: theory and management*. Hamilton: BC Decker; 2004. p.96-107.
98. Kandel ER. Brain and behavior. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editores. *Principles of neural science*. 3<sup>rd</sup> edition. Norwalk: Appleton & Lange; 1991.
99. Tyler RS. Neurophysiological models, psychological models, and treatments for tinnitus. In: Tyler RS (editor). *Tinnitus treatment: clinical protocols*. Chapter 1. New York: Thieme Medical Pub.; 2006, p.2-23.
100. Dickerson BC, Miller SL, Greve DN, Dale AM, Albert MS, Schacter DL, Sperling RA. Prefrontal-hippocampal-fusiform activity during encoding predicts intraindividual differences in free recall ability: an event-related functional-anatomic MRI study. *Hippocampus*. 2007. Disponível em: <http://www.citeulike.com/user/anna1313/article/1525379>.
101. Mobbs D, Petrovic P, Marchant J, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ, Frith CD. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science*. 2007; 317(5841):1079-83.
102. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby C, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdale to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci*. 2001; 4:437-41.
103. Carpenter M, Williams M. Temperament measures for the assessment of tinnitus-related suffering. *ASHA*. 2006. Disponível em:

<http://www.docstoc.com/docs/522608/Temperament-Measures-for-the-Assessment-of-Tinnitus-Related-Suffering>.

104. Rapoport M, Van Reekum R, Mayberg H. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000; 12:193-8.

105. Ghez C, 1991. The cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editores. *Principles of neural science*. 3<sup>rd</sup> edition. Norwalk: Appleton&Lange; 1991. p.626-45.

106. Dolan RJ. A cognitive affective role for the cerebellum. *Brain*. 1998; 121:545-6.

107. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol*. 1997; 41:61-82.

108. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986; 9:347-81.

109. Schmahman JD, Shermann JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998; 121:561-79.

110. Middleton FA, Strick PL. The cerebellum: an overview. *Neuroscience*. 1998; 21(9):367-69.

111. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*. 2004; 44:109-20.

112. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Jonhson M. Impaired recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*. 1997; 385:254-7.

113. DuBois S, Rossion B, Schlitz C, Bodart JM, Michael C, Bruyer R et al. Effect of familiarity on the processing of human faces. *NeuroImage*. 1999; 9:278-89.
114. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 1996; 17:875-87.
115. Ochsner KN, Kosslyn S, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA et al. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychology*. 2001; 39:219-39.
116. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jarabek PA et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converting PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:675-82.

## Glossário

**BOLD** “blood oxygenation level dependent”, fonte de contraste nas imagens de RMf. Quando os neurônios são ativados, o aumento da demanda de oxigênio é sobrecompensada pela perfusão sangüínea, resultando no aumento da concentração venosa de oxi-hemoglobina e na diminuição da concentração de desoxi-hemoglobina. Devido à propriedade paramagnética distinta da desoxi-hemoglobina, a intensidade do sinal da RMf altera-se nas áreas ativadas.

**IADS** “International Affective Digitized Sounds”, catálogo de sons para estudos em emoção e atenção, produzido e internacionalmente validado pelo Centro de Estudos em Emoção e Atenção da Universidade de Gainesville, Flórida (EUA).

**FSPGR** “fast spoiled gradient-echo”, seqüência de pulso pesada em T1 com alta resolução.

**SAM** “Self Assessment Manikin”, escala análogo-visual desenvolvida por Peter Lang (1990), para classificação emocional de um estímulo de acordo com a valência emocional, grau de estímulo e de controle.

**SER-HRFE** “silent event-related with hemodynamic response function estimation”, o mesmo que seqüência de pulso com ruído acústico minimizado, associada à estimativa da curva de resposta hemodinâmica.

## **Anexo A**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

—

#### ***I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL***

1. NOME DO PACIENTE : .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

#### ***II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA***

##### **1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : CONTRIBUIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL NA FISIOPATOLOGIA DO ZUMBIDO**

PESQUISADOR: **Tanit Ganz Sanchez**

CARGO/FUNÇÃO: **Professora Associada da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **69992**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Divisão de Clínica Otorrinolaringológica**

##### **2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO x

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

**3.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos**

---

### III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

#### 1. Justificativas e objetivos da pesquisa:

Estamos realizando uma pesquisa para saber quais são as áreas do cérebro que se ativam no exame de ressonância magnética funcional enquanto uma pessoa escuta determinados sons do dia-a-dia que podem despertar emoções diferentes. Esta pesquisa será realizada em pessoas com e sem zumbido nos ouvidos.

#### 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos experimentos que são experimentais.

Se o Sr. (a) concordar em participar, deverá realizar as seguintes etapas:

1. **Audiometria (teste de audição):** é um exame simples, que demora cerca de 10 minutos e não tem riscos nem desconfortos.
2. **Teste de reação aos sons:** o senhor escutará uma série de sons do dia-a-dia de curta duração, respondendo a uma escala de figuras para sabermos sua sensação com cada som (agradável, neutra ou desagradável). Este teste será realizado em uma sala silenciosa e depois será repetido dentro de um aparelho simulador de Ressonância Magnética, que é um aparelho idêntico ao do exame, mas com algumas peças a menos, para o senhor acostumar-se ao procedimento e tirar qualquer dúvida. Assim, o senhor estará preparado para realizar o exame de Ressonância Magnética Funcional em outro dia a ser agendado.
3. **Ressonância magnética funcional:** é um tipo de ressonância magnética que identifica as áreas cerebrais que são ativadas enquanto o senhor escuta os sons que despertam emoções diferentes. O senhor será colocado dentro do aparelho, que é um grande ímã, muito parecido com aquele do simulador que o senhor já vai ter conhecido. Escutará uma série de sons semelhantes ao que o senhor já ouviu. Ficará deitado e terá um microfone para comunicar-se caso queira. Poderá desistir do experimento a qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando. O tempo total de exame será aproximadamente de uma hora e será realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas.

#### 3. Desconfortos e riscos.

O aparelho de ressonância magnética é um túnel e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um par de protetores de ouvido para diminuir qualquer desconforto. Não existe injeção de substâncias na veia e nem radiação que possa prejudicá-lo. O senhor precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com os sons que estamos estudando.

Apesar das imagens deste experimento não serem para diagnóstico de doenças, se o seu exame estiver alterado, o senhor será informado sobre a melhor maneira de fazer o tratamento. Este estudo não tem recursos para realizar maiores investigações, mas iremos orientá-lo como proceder.

#### 4. Benefícios que poderão ser obtidos.

O estudo das áreas cerebrais envolvidas na percepção do zumbido pode auxiliar o entendimento deste problema e embasar o desenvolvimento de futuros tratamentos.

#### 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

**Acompanhamento convencional no Grupo de Pesquisa em Zumbido.**

### IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

#### 1. Acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

**Todas as pessoas que participarem da pesquisa, assim como os profissionais que as acompanham poderão ter acesso, qualquer momento, às informações sobre os procedimentos e os resultados da pesquisa.**

#### 2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto raga prejuízo à continuidade da assistência.

**Caso deseje, o senhor terá plena liberdade de deixar de participar do estudo a qualquer hora, sem que isto lhe traga prejuízo algum ao seu tratamento na instituição.**

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

A identidade do indivíduo e todos os dados fornecidos por ele, assim como os resultados dos exames serão confidenciais e sigilosos.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

O senhor terá toda a disponibilidade da estrutura e assistência do complexo HCFMUSP por qualquer prejuízo a sua saúde decorrente da pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Poderá entrar em contato por qualquer dúvida com Dra. Silvia Batezati no 6 ° andar do PAMB HC-FMUSP ou no celular 8383-4026.

---

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES**

---

**VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20 .

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

Assinatura do Pesquisador  
(carimbo ou nome legível)

**Anexo B****THI Brasileiro – Versão brasileira do *Tinnitus Handicap Inventory***

F	01. Devido ao seu zumbido é difícil se concentrar?	Sim	Não	Às vezes
F	02. O volume (intensidade) do seu zumbido faz com que seja difícil escutar as pessoas?	Sim	Não	Às vezes
E	03. O seu zumbido deixa você nervoso ?	Sim	Não	Às vezes
F	04. O seu zumbido deixa você confuso?	Sim	Não	Às vezes
C	05. Devido ao seu zumbido, você se sente desesperado?	Sim	Não	Às vezes
E	06. Você se queixa muito do seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
F	07. Devido ao seu zumbido, você tem dificuldade para pegar no sono à noite?	Sim	Não	Às vezes
C	08. Você se sente como se não pudesse se livrar do seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
F	09. O seu zumbido interfere na sua capacidade de aproveitar atividades sociais (tais como sair para jantar, ir ao cinema, etc.)?	Sim	Não	Às vezes
E	10. Devido ao seu zumbido, você se sente frustrado?	Sim	Não	Às vezes
C	11. Devido ao seu zumbido, você pensa que tem uma doença grave?	Sim	Não	Às vezes
F	12. O seu zumbido torna difícil aproveitar a vida?	Sim	Não	Às vezes
F	13. O seu zumbido interfere nas suas tarefas no serviço e em casa?	Sim	Não	Às vezes
E	14. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente irritado?	Sim	Não	Às vezes
F	15. Devido ao seu zumbido, você acha difícil ler?	Sim	Não	Às vezes
E	16. O seu zumbido deixa você chateado?	Sim	Não	Às vezes
E	17. Você sente que o seu zumbido atrapalha o seu relacionamento com a sua família e amigos?	Sim	Não	Às vezes
F	18. Você acha difícil tirar a sua atenção do seu zumbido e se concentrar em outras coisas?	Sim	Não	Às vezes
C	19. Você sente que não tem controle sobre o seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
F	20. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente cansado?	Sim	Não	Às vezes
E	21. Devido ao seu zumbido, você se sente frequentemente deprimido?	Sim	Não	Às vezes
E	22. O seu zumbido faz com que você se sinta ansioso?	Sim	Não	Às vezes
C	23. Você sente que não pode mais suportar o seu zumbido?	Sim	Não	Às vezes
F	24. O seu zumbido piora quando você está estressado?	Sim	Não	Às vezes
E	25. O seu zumbido faz com que você se sinta inseguro?	Sim	Não	Às vezes

Legenda: C= Aspecto Catastrófico - ..... pontos  
F= Aspecto Funcional - ..... pontos

E= Aspecto Emocional - ..... pontos  
TOTAL= ..... pontos