



TESTE DA LIDOCAÍNA EM PACIENTES COM ZUMBIDO: QUANDO REALIZAR E COMO INTERPRETAR.

Taní G. Sanchez, Médica Assistente Doutora da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aracy P. S. Balbani, Doutoranda do Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Roseli S. M. Bittar, Médica Assistente Doutora da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ricardo F. Bento, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho apresentado na XII Reunião da Sociedade Brasileira de Otologia no Rio de Janeiro, 15 a 18 de novembro de 1997.

Endereço para correspondência: Rua Pedrosa Alvarenga, 1255 - cj.26 - São Paulo - SP - CEP: 04531-012 - Fax: (011) 881-6769 - E-mail: tanitgs@ibm.net

INTRODUÇÃO

O zumbido afeta cerca de 15% da população mundial¹². É uma afecção freqüentemente associada à discusia, podendo apresentar várias etiologias (otológica, metabólica, neurológica, farmacológica, odontológica ou psicológica). Além disso, muitas vezes o zumbido pode apresentar um caráter multifatorial no mesmo paciente. Em contrapartida, apesar da extensa investigação, nem sempre a etiologia pode ser determinada com precisão através dos exames atualmente disponíveis, constituindo o zumbido idiopático.

O efeito dos anestésicos locais sobre o zumbido foi descoberto casualmente por Bárány em 1935. Durante uma infiltração de procaína nos cornetos de um paciente, este relatou espontaneamente a melhora do seu zumbido¹. Desde então, surgiu uma vasta literatura comprovando o efeito da injeção endovenosa de lidocaína para alívio do zumbido^{6,7,9,13,15,17,18}. Englesson, em seu experimento com injeção intravenosa de lidocaína marcada com isótopo radioativo, demonstrou o acúmulo dessa substância no modíolo da cóclea em cobaias, reafirmando a hipótese de uma ação direta da droga sobre a orelha interna⁵.

Há consenso na literatura sobre o zumbido ser decorrente de uma atividade neuronal aberrante nas vias auditivas. Uma das possíveis explicações é a alteração funcional dos canais iônicos na membrana das células ciliadas externas e internas, havendo bloqueio dos canais de potássio na membrana lateral e extravasamento de sódio através dos canais da membrana apical²⁰. Isso leva a uma modificação dos gradientes eletroquímicos transmembrana, prejudicando a micromecânica coclear, o que pode

ser percebido através de variações nas emissões otoacústicas evocadas⁸. Já nas fibras do nervo coclear, ocorre uma alteração da taxa e dos padrões de disparos¹².

Tendo em vista essa fisiopatologia, pensou-se que o efeito estabilizador de membrana celular exercido pela lidocaína poderia reduzir a atividade coclear espontânea e modular a transmissão neural nos pacientes com zumbido, à semelhança do que ocorre quando a lidocaína é usada para controlar arritmias cardíacas ou bloquear nervos periféricos³. De fato, estudos recentes com a técnica de *patch-clamp* sugerem que a lidocaína atua de forma dose-dependente sobre canais de potássio ativados por cálcio nas células ciliadas externas¹⁰. Já no nervo coclear, presume-se que a lidocaína iniba o influxo de sódio para a célula através do bloqueio destes canais iônicos na face interna da membrana celular¹⁰.

Na tentativa de aliviar o zumbido intenso, capaz de limitar as atividades diárias de muitos pacientes, esses conhecimentos incentivaram muitos pesquisadores a utilizar a lidocaína de forma terapêutica. Contudo, seu efeito sobre o zumbido é apenas transitório após o uso intravenoso, havendo risco de toxicidade em doses altas (convulsões, vertigens, parestesias). Seu análogo estrutural para uso via oral, a tocainida, também apresenta efeitos colaterais sérios (aparecimento de exantemas e tremores, alterações do trato gastrointestinal e leucopenia) e eficácia bastante variável¹⁶. Desse modo, diversos estudos clínicos foram realizados para avaliar a eficácia de medicações anti-epilépticas como substitutas dos anestésicos locais no tratamento do zumbido. Embora seu mecanismo de ação seja um pouco diferente do dos anestésicos locais, os anti-epilépticos também são bastante

lipossolúveis e agem no controle da hiperatividade das vias neurais, com a vantagem de serem disponíveis em apresentação para uso oral com melhor tolerabilidade¹³.

Considerando-se que a grande variação do zumbido em relação às suas características, etiologia e tempo de evolução pode influenciar a resposta ao teste da lidocaína e ao tratamento com anti-epilépticos, tem-se procurado identificar os grupos de pacientes que poderiam ser beneficiados com essas medicações.

Os objetivos deste estudo são: *a)* analisar o efeito da injeção intravenosa de lidocaína em 50 pacientes portadores de zumbido, correlacionando-se esse efeito a algumas características do zumbido (tempo de história, tipo, localização e etiologia) e *b)* avaliar o teste da lidocaína como fator de prognóstico para o tratamento do zumbido com medicação anti-epiléptica (carbamazepina).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados retrospectivamente 50 pacientes (28 do sexo feminino e 22 do masculino) com queixa de zumbido atendidos no Ambulatório de Zumbido da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Esses pacientes, com idades entre 28 e 78 anos (média 50,94 anos e desvio-padrão 12,15 anos), apresentavam zumbidos de diferentes etiologias e já haviam sido submetidos a tratamentos medicamentosos prévios sem resultados satisfatórios. De acordo com a escala análogo-visual de 1 a 10 para avaliação da interferência do zumbido na vida diária, 38% dos pacientes foram classificados como zumbido severo (notas de 8 a 10); 46% moderado (notas de 4 a 7); 8% leve (notas de 1 a 3) e 8% não souberam responder.

Para a caracterização do zumbido foram analisados os seguintes dados para cada paciente: *a)* tempo de história (considerado nos intervalos: < 1 ano; 1a - 1a11m; 2a - 4a11m; ≥ 5 anos); *b)* localização (zumbido em uma orelha, bilateral ou na cabeça); *c)* número (zumbido único, representado por apenas um tipo de som, ou múltiplo, composto por 2 ou mais sons) e *d)* origem (afecção da orelha média, da orelha interna, central ou indeterminada).

O teste da lidocaína foi realizado através da infusão intravenosa de cloridrato de lidocaína a 2% na dose de 1mg/kg durante 3 minutos. O resultado, segundo a avaliação dos próprios pacientes, permitiu a divisão em 5 grupos: 1) abolição do zumbido; 2) grande melhora; 3) pequena melhora; 4) zumbido inalterado e 5) piora. Nos pacientes que apresentaram respostas positivas ao teste da lidocaína (abolição, grande melhora ou pequena melhora do zumbido), foi iniciado tratamento com carbamazepina em doses crescentes variando de 50 a 600 mg/dia por via oral durante um período máximo de 3 meses. Os resultados obtidos após o tratamento com a carbamazepina foram classificados em 5 categorias: 1) abolição do zumbido; 2) melhora; 3) zumbido inalterado; 4) piora e 5) interrupção do tratamento por efeito colateral.

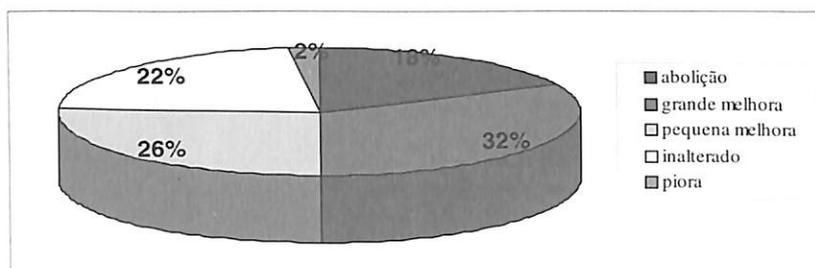


Gráfico 1: Avaliação de 50 pacientes quanto ao efeito do teste da lidocaína em seus zumbidos.

Foi realizada, então, análise comparativa dos resultados para o teste da lidocaína e o tratamento com carbamazepina, correlacionando-se com as características do zumbido de cada paciente.

RESULTADOS

1) *Resultado do teste da lidocaína de acordo com a avaliação do paciente.* No Gráfico 1 podemos ver que 38 pacientes (76%) apresentaram resposta positiva ao teste da lidocaína, ou seja, alívio total ou parcial do zumbido, sendo então selecionados para tratamento com a carbamazepina. Tiveram abolição do sintoma 4 casos de zumbido severo, 4 de zumbido moderado e 1 de zumbido leve.

2) *Associação entre a resposta ao teste da lidocaína e o tempo de história do zumbido.* Dos 38 pacientes com respostas satisfatórias ao teste, 24 (63,1%) apresentavam zumbido há mais de 2 anos. Noventa por cento dos pacientes com zumbido no intervalo de 1 ano a 1a 11m tiveram melhora, assim como 87% dos pacientes com zumbido há 5 anos ou mais. A distribuição das respostas ao teste segundo o tempo de história é mostrada no Gráfico 2.

3) *Associação entre a resposta ao teste da lidocaína e a localização do zumbido.* Como mostrado no Gráfico 3, entre os pacientes com respostas favoráveis, 44,7% tinham zumbido unilateral, 36,8% bilateral e 18,5% na cabeça.

4) *Associação entre a resposta ao teste da lidocaína e o número de zumbidos.* No Gráfico 4 vemos que, entre os pacientes com resultados positivos, 55,2% tinham zumbido único e 44,8%, múltiplo.

5) *Associação entre a resposta ao teste da lidocaína e a etiologia do zumbido.* Dentre os 38 pacientes com zumbido decorrente de afecção da orelha interna (doenças metabólicas, infecciosas, presbiacusia, ototoxicidade e surdez súbita), 27 tiveram respostas favoráveis ao teste da lidocaína, representando 71% dos casos. Também apresentaram resultados positivos todos os 5 pacientes com afecção da orelha média (otosclerose e otite média crônica) e os 3 com etiologia indeterminada, o mesmo ocorrendo com 3 dos 4 pacientes com lesão no sistema nervoso central (doença de Lyme, neurocisticercose) (Gráfico 5).

6) *Efeito da carbamazepina sobre o zumbido.* Dentre os 38 pacientes com teste da lidocaína positivo, 34 optaram pelo tratamento com carbamazepina. Dentre esses, após o tratamento com anti-epiléptico, 17 pacientes

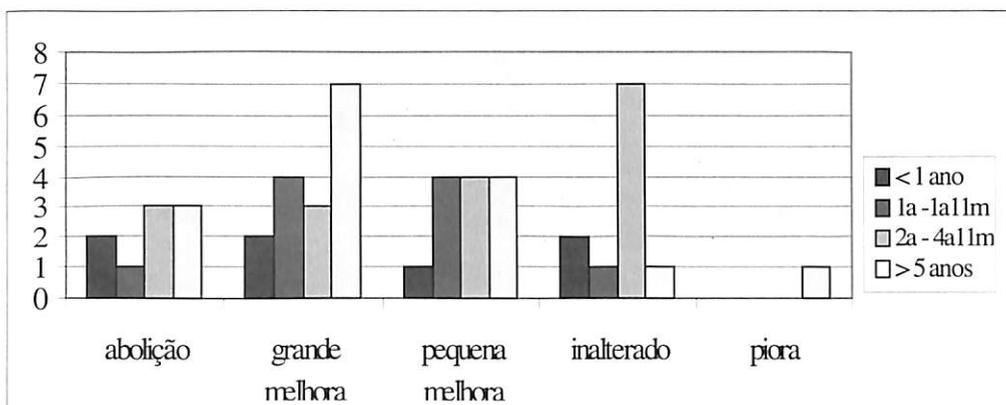


Gráfico 2: Associação entre o efeito do teste da lidocaína e o tempo de aparecimento do zumbido.

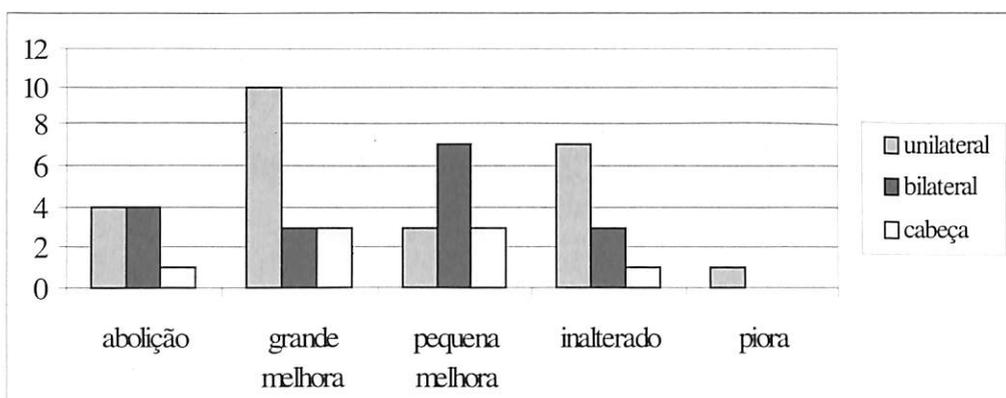


Gráfico 3: Associação entre o efeito do teste da lidocaína e a localização do zumbido.

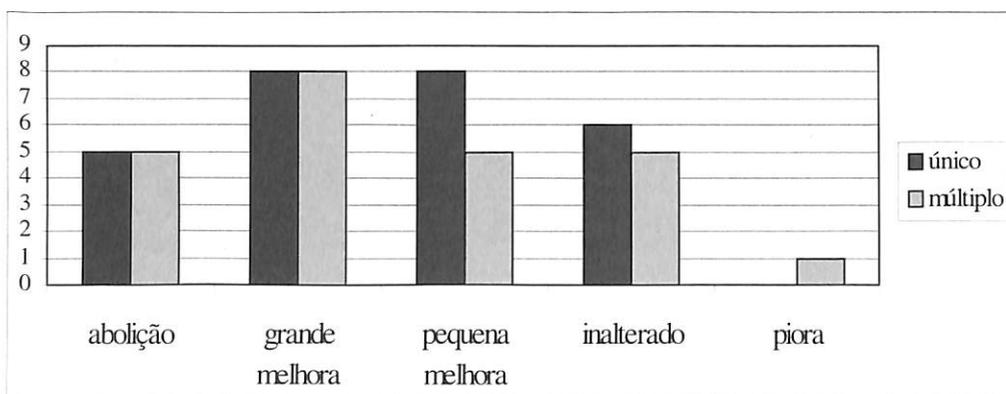


Gráfico 4: Associação entre o efeito do teste da lidocaína e o número de zumbidos.

(50%) relataram melhora do zumbido; 10 (29,4%) permaneceram inalterados e 2 (5,8%) pioraram. Cinco pacientes (14,7%) tiveram o tratamento interrompido em virtude dos efeitos colaterais da carbamazepina (Gráfico 6).

7) Associação entre o resultado do teste da lidocaína e a resposta ao tratamento com carbamazepina. Dos 9 pacientes que tiveram abolição do zumbido com a lidocaína e usaram a carbamazepina, 4 (44,4%) relataram melhora e 3 (33,3%) não notaram diferença no sintoma. Dos 15 pacientes com grande melhora após a lidocaína, 11 (73,3%) tiveram sucesso também com a carbamazepina, e 2 (13,3%) não notaram melhora. Dos

10 pacientes com pequena melhora com a lidocaína, 2 (20%) também apresentaram melhora com a carbamazepina, 5 (50%) permaneceram inalterados e 2 (20%) relataram piora (Gráfico 7). Os demais 5 pacientes necessitaram interromper o tratamento pelos efeitos colaterais, não sendo possível avaliar os resultados da carbamazepina sobre o zumbido.

DISCUSSÃO

Algumas vezes, o zumbido pode não desaparecer mesmo após resolução de uma causa periférica inicial. Por

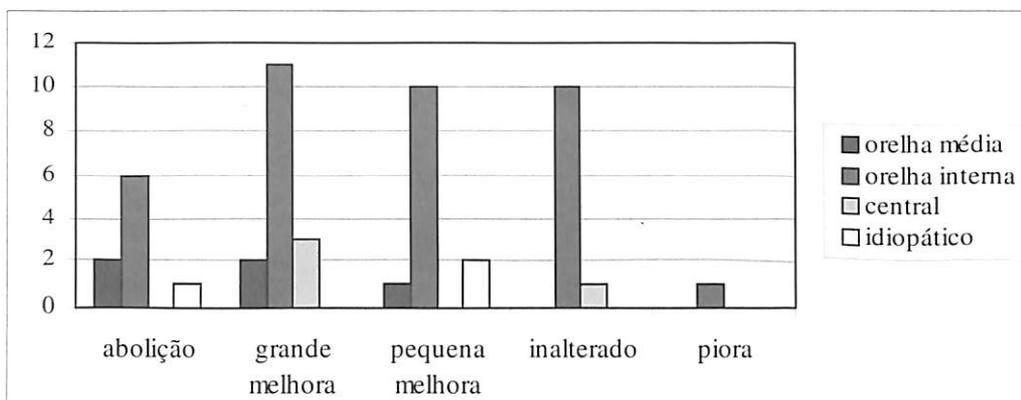


Gráfico 5: Associação entre o efeito do teste da lidocaína e a origem do zumbido.

exemplo, pacientes com doença de Ménière de longa data podem permanecer com seu zumbido inalterado após labirintectomia. Isso contribui para a hipótese de um mecanismo central para explicar a geração e/ou percepção do zumbido. Assim, drogas com ação no sistema nervoso central podem ser valiosas no tratamento do zumbido⁴.

Encontramos 76% de respostas positivas ao teste da lidocaína, com alívio total ou parcial do zumbido, o que concorda com resultados de pesquisas anteriores^{9,11}. Uma possível explicação para o fato de alguns pacientes não terem apresentado melhora, havendo até um caso de piora do zumbido, é a variação individual na farmacocinética da lidocaína⁹. Talvez esses pacientes não possuíssem nível sérico da droga suficiente para que ocorresse a atenuação do zumbido. Segundo den Hartigh, a concentração sérica de lidocaína que promove redução do zumbido situa-se entre 1,5 e 2,5 mcg/ml, com a ressalva de que em concentrações superiores a 2 mcg/ml seus efeitos colaterais são mais pronunciados⁹. Uma tentativa recente de uso da lidocaína com menores efeitos adversos é a instilação do medicamento na orelha média através de tubos de ventilação. Devido ao seu baixo peso molecular, a mesma atravessa facilmente a janela redonda, alcançando a orelha interna; contudo, alguns pacientes queixam-se de vertigem com intensidade variável¹⁰.

Com relação ao tempo de história, verificamos que 63,1% dos pacientes com alívio do zumbido após o teste da lidocaína já tinham esse sintoma há mais de 2 anos. Notamos que 90% dos pacientes com zumbido entre 1 e 2 anos e 87,5% dos com zumbido há mais de 5 anos melhoraram, confirmando a tendência de respostas favoráveis nos casos de zumbido crônico¹⁶. Para este estudo, selecionamos apenas pacientes com zumbido rebelde a tratamentos medicamentosos prévios e notamos a presença de apenas 7 casos de zumbido com menos de 1 ano de história. Mesmo assim, encontramos 3 casos de abolição do zumbido nesses pacientes com sintoma recente, levando-nos a considerar a possibilidade de melhor prognóstico ao tratamento medicamentoso em geral.

A lidocaína também mostrou-se eficaz no controle dos sintomas uni- ou bilateral, ou ainda na cabeça, indicando

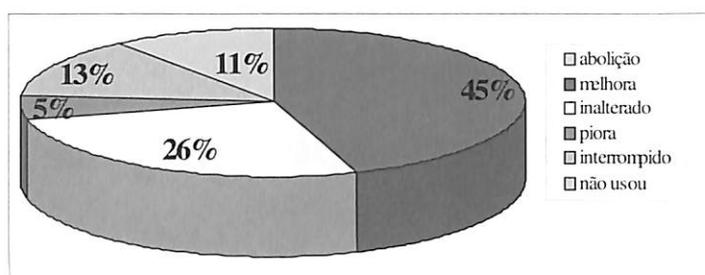


Gráfico 6: Avaliação de 38 pacientes sobre o efeito da carbamazepina em seus zumbidos.

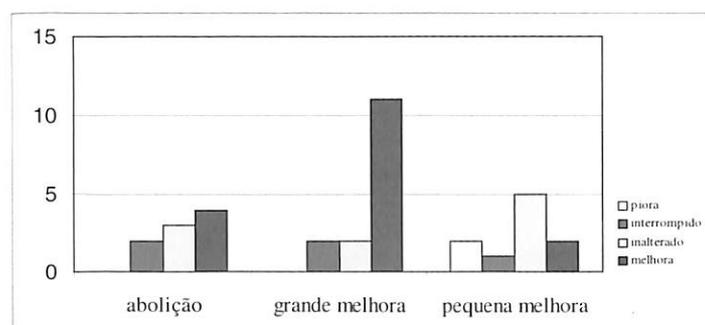


Gráfico 7: Efeito da carbamazepina no zumbido dos 38 pacientes que apresentaram resultados favoráveis ao teste da lidocaína endovenosa.

que a localização do zumbido não tem influência sobre a resposta ao uso do anestésico. Não encontramos dados de literatura que sugerissem diferenças nas respostas à lidocaína entre os zumbidos uni- e bilaterais. Da mesma forma, não foi encontrada interferência do número de zumbidos no resultado do teste da lidocaína, havendo melhora em 55,2% dos pacientes com zumbido único e 44,8% com zumbido múltiplo.

O local preferencial de ação da lidocaína ainda não está esclarecido. Segundo Martin, alguns achados sugerem que a droga é mais efetiva em lesões periféricas¹¹. Por outro lado, Ueda mostrou uma eficácia de 60,2% (118/196 orelhas) sem diferença significativa entre lesões da orelha interna e vias auditivas centrais, sugerindo que a ação da lidocaína pode ser tanto periférica como central¹⁸. Em nosso estudo, a melhora obtida com a lidocaína foi

semelhante em zumbidos de origem periférica e central, respectivamente 77,4% e 75%. Também tratamos 5 pacientes com zumbido associado a doenças da orelha média (otosclerose e otite média crônica), e, apesar de pequena, essa amostra de pacientes obteve 100% de melhora. Esse achado encoraja a realização de mais estudos sobre a ação da lidocaína nesse grupo de indivíduos com zumbido.

A literatura mostra que o efeito da lidocaína sobre o zumbido pode sofrer influência de inúmeras variáveis, como por exemplo a causa do zumbido⁶, o nível de audição do paciente¹³ e o nível sanguíneo da lidocaína¹⁴. Tendo em vista nossos resultados e sabendo que o zumbido é apenas um sintoma, e não uma doença, acreditamos que essa diversidade de efeito é esperada, reforçando a necessidade de outros trabalhos que confirmem quais os grupos de pacientes com zumbido que podem ser beneficiados com o teste da lidocaína.

As respostas positivas ao teste da lidocaína tiveram uma correlação bastante razoável com o uso da carbamazepina, uma vez que 50% dos pacientes que tiveram alívio do zumbido com a lidocaína também o tiveram com o anti-epiléptico. Nossos dados concordam com os de Viada, cujo estudo apontou um dado curioso: apesar de 44% de seus pacientes terem referido melhora do zumbido após carbamazepina, a acufenometria de controle (exame subjetivo que detecta a frequência e intensidade do zumbido) mostrou-se melhor em 77,7% dos casos¹⁹. Isso mostra que o paciente pode ter dificuldade em perceber a melhora quando essa diminuição é menos acentuada, só sendo detectada pelo exame. Entretanto, o que nos interessa é a avaliação do paciente em relação à interferência do zumbido na sua qualidade de vida. Deste modo, vemos que o sucesso após o uso da lidocaína não é uma garantia de bons resultados no tratamento com anti-epilépticos. Talvez a falha terapêutica da carbamazepina esteja associada principalmente aos casos de zumbido de causa central, uma vez que estudos de audiometria de tronco encefálico em pacientes epilépticos tratados com a droga mostram que não há alteração da transmissão neural nas vias auditivas². Infelizmente, o pequeno número de casos de zumbido de origem central em nosso estudo não nos permite testar essa hipótese.

A melhor associação de resultados entre as duas medicações ocorreu nos pacientes que apresentaram *grande melhora* ao teste da lidocaína, os quais também apresentaram melhora com carbamazepina. O principal fator limitante dessa última é a frequência com que ocorrem os efeitos colaterais (5 pacientes; 14%), necessitando interromper o tratamento. As principais reações adversas relatadas pelos pacientes são: sedação, vertigem, cefaléia, náuseas e surgimento de *rash* cutâneo. Portanto, ponderando riscos e benefícios do tratamento com a carbamazepina, concluímos que a droga deve ser utilizada apenas nos casos em que há resposta positiva ao teste da lidocaína, lembrando que, mesmo assim, a abolição ou grande melhora do sintoma com a lidocaína pode não se repetir com a carbamazepina. Além disso, deve ser feita monitorização cuidadosa dos níveis séricos da carbamazepina durante todo o tratamento.

Uma das perspectivas para o tratamento do zumbido

é o uso de novas medicações anti-epilépticas como a lamotrigina, vigabatrin, primidona, gabapentina e o felbamato, os dois primeiros já disponíveis comercialmente no país. Talvez drogas mais seguras, com menores efeitos colaterais, possam ser melhor toleradas pelos portadores de zumbido.

Assim sendo, os resultados do presente estudo mostram que o teste da lidocaína pode ser realizado em todos os pacientes com zumbido rebelde a tratamentos prévios e que interfere nas atividades diárias do paciente, desde que não haja contra-indicação clínica. As respostas ao teste devem ser interpretadas de acordo com a avaliação do próprio paciente, cabendo ao médico oferecer a possibilidade de tratamento com anti-epilépticos aos pacientes que tiverem alívio do zumbido após o uso da lidocaína.

CONCLUSÕES

1. A análise de nossos resultados mostrou que a lidocaína endovenosa tem efeitos favoráveis no alívio do zumbido em 76% dos pacientes.

2. Pacientes com zumbido entre 1 e 2 anos ou há 5 anos ou mais foram particularmente beneficiados com o teste da lidocaína.

3. Não houve diferença significativa entre o efeito da lidocaína em zumbidos uni- ou bilaterais, nem entre zumbido único e múltiplo.

4. A lidocaína age tanto nos zumbidos decorrentes de alterações da orelha interna como de vias auditivas centrais.

5. O efeito da carbamazepina foi satisfatório em 50% dos casos, sendo mais freqüentemente observado no subgrupo com grande melhora após injeção de lidocaína.

REFERÊNCIAS

1. BÄRANV, A. Die Beeinflussung des Ohrensensens durch intravenöse injizierte lokalanästhetica. *Acta Otolaryngol*, 23:201-3, 1935.
2. COSTA NETO, T.T.; ITO, Y.I.; GARRAÇA, M.M. et al. Efeito da carbamazepina e do fenobarbital na transmissão nervosa central à audiometria de tronco cerebral. *Rev Bras Medicina - ORL*, 2: 151-163, 1995.
3. COVINO, B.G. Local anesthesia (first of two parts). *New Engl J Med*, 286:975-83, 1983.
4. DONALDSON, I. Tinnitus, a theoretical view and a therapeutic study using amylorbarbitone. *J Laryngol Otol*, 92:123, 1978.
5. ENGLERSON, S.; LARSON, B.; LUNDQUIST, N.G. et al. Accumulations of ¹⁴C lidocaine in the inner ear. Preliminary clinical experience utilizing intravenous lidocaine in the treatment of severe tinnitus. *Acta Otolaryngol*, 82:897-900, 1976.
6. FOLLIER, E.P. Intravenous procaine in the treatment of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 62:1186-900, 1953.
7. GEJROT, T. Intravenous xylocaine in the treatment of attacks of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 82:301-2, 1976.
8. HAGINOMORI, S.; MAHIMOTO, K.; ARAKI, M. et al. Effect of lidocaine injection on EORE in patients with tinnitus. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 115: 488-92, 1995.
9. DEN HARTIGH, J.; HILDERS, C.G.J.M.; SCHOENMAEKER, A.C. et al. Tinnitus suppression by intravenous lidocaine in relation to its plasma concentration. *Clin Pharm Ther*, 54 (4):415-20, 1993.
10. LAURIKAINEN, E.A.; JOHANSSON, R.H.; HILENY, P.A. Effects of intratympanically delivered lidocaine on the auditory system in humans. *Ear Hear*, 17: 49-54, 1996.
11. MARTIN, F.W.; COLMAN, B.H. Tinnitus: a double-blind crossover controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol*, 5:3-11, 1980.
12. MARTIN, W.H.; SCHWUEGLER, J.W.; SCHEIBELHOFFER, J.; RONIS, M.L. Salicylate-induced changes in rat auditory nerve activity. *Laryngoscope*, 103: 600-604, 1993.
13. MELDING, P.S.; GOODEY, A.J.; THORNE, P.A. The use of intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol*, 92:115-21, 1978.
14. PERUCCA, E.; JARCHSON, P. A controlled study of the suppression of tinnitus by lidocaine infusion: relationship of therapeutic effect with serum lidocaine levels. *J Laryngol Otol*, 99:657-61, 1985.
15. PILLAR, A.S.; CARVALHO, H.B. Uso da lidocaína em pacientes com zumbidos. *Rev Bras Otorinolaringol*, 54: 115-8, 1988.
16. AUDRICH, C.; HILLEBRANDT, M.; WAGENMANN, M.; HAUSER, U. Tinnitusbehandlung mit Lidocain? Ein klinischer Erfahrungsbericht. *HNO*, 45: 69-73, 1997.
17. SHIOMI, Y.; NAGRAMINE, T.; FUJIMI, N. et al. Tinnitus remission by lidocaine demonstrated by auditory-evoked magnetoencephalogram. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 117: 31-4, 1997.
18. UEDA, S.; ASO, S.; WATANABE, Y.; MIZUKOSHI, K. Changes in auditory evoked responses during intravenous lidocaine. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl*, 504:89-93, 1993.
19. VIADA, J.; HESS, J.C.; GARCÍA, M.T.; MARY, A. Evaluación del resultado del tratamiento del tinnitus con carbamazepina en pacientes con prueba de la lidocaína intensamente positiva. *Rev Otorinolaringol Cir Cabeza Cuello*, 41: 29-32, 1981.
20. ZENNER, H.P.; ERNST, A. Cochlear-motor transduction and signal-transfer tinnitus models for three types of cochlear tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 249: 447-454, 1993.