

Sheila Jacques Oppitz¹ 

Michele Vargas Garcia¹ 

Rúbia Soares Bruno¹ 

Cleide Monteiro Zemolin² 

Bruna Olegário Baptista³ 

Bárbara Osmarin Turra⁴ 

Fernanda Barbisan² 

Ivana Beatrice Mânica da Cruz³ 

Aron Ferreira da Silveira⁴ 

Keywords

Hearing
Tinnitus
Anxiety
Euterpe
Antioxidants
Oxidative Stress
Placebo Effect

Descritores

Audição
Zumbido
Ansiedade
Euterpe
Antioxidantes
Estresse Oxidativo
Efeito Placebo

Correspondence address:

Sheila Jacques Oppitz
Programa de Pós-graduação em
Distúrbios da Comunicação Humana,
Universidade Federal de Santa Maria
– UFSM
Rua Duque de Caxias, 1286,
Centro, Santa Maria (RS), Brasil,
CEP: 97015-190.
E-mail: she_oppitz@hotmail.com

Received: March 25, 2021

Accepted: September 21, 2021

Supplementation with açai (*Euterpe Oleracea Martius*) for the treatment of chronic tinnitus: effects on perception, anxiety levels and oxidative metabolism biomarkers

Suplementação com açai (Euterpe Oleracea Martius) para o tratamento do zumbido crônico: efeitos na percepção, níveis de ansiedade e biomarcadores de metabolismo oxidativo

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effects of antioxidant supplementation with açai extract on the discomfort with chronic tinnitus and the relationship with the levels of anxiety and oxidative metabolism, not excluding the overlap of diseases. **Methods:** Randomized, placebo-controlled clinical trial. 30 individuals participated, with an average of 50.5 years, 14 males and 16 females, with normal hearing thresholds or sensorineural hearing loss up to mild degree, divided into two groups: Placebo Group (without active) and, Açai Group (100mg of açai extract). The following procedures were applied before and after three months of treatments: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Beck's Anxiety Inventory (BAI) and blood samples for evaluation of oxidative stress biomarkers (Lipid Peroxidation and Protein Carbonylation). **Results:** There was a reduction in the discomfort of tinnitus for the açai group verified through THI ($p = 0.006$). Significant differences were found in the score of common symptoms for anxiety disorders in the placebo group ($p = 0.016$), however, the same was not observed for oxidative metabolism biomarkers, although there was a decrease in post-treatment values for all groups. **Conclusion:** Oral antioxidant supplementation, with açai extract, showed favorable effects on tinnitus, reducing discomfort with the symptom, regardless of the underlying etiology, and can be considered a treatment modality. However, the effect of this supplementation on anxiety symptoms and oxidative stress biomarkers needs further investigation.

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos da suplementação antioxidante com extrato de açai no incômodo com o zumbido crônico e a relação com os níveis de ansiedade e metabolismo oxidativo, não excluindo a sobreposição de enfermidades. **Método:** Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo. Participaram 30 indivíduos, com média de 50,5 anos, 14 do sexo masculino e 16 do feminino, com limiares auditivos normais ou perda auditiva sensorioneural até grau leve bilateralmente, divididos em dois grupos: Grupo Placebo (sem ativo) e Grupo Açai (100mg de extrato de açai). Aplicaram-se os seguintes procedimentos antes e após três meses dos tratamentos: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e amostras de sangue para avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo (Peroxidação Lipídica e Carbonilação de proteínas). **Resultados:** Houve redução do incômodo do zumbido para o grupo açai, verificado por meio do THI ($p=0,006$). Diferenças significativas foram constatadas na pontuação dos sintomas comuns para os quadros de ansiedade no grupo placebo ($p=0,016$) porém, o mesmo não foi observado para os biomarcadores de metabolismo oxidativo, apesar de haver uma diminuição dos valores pós-tratamento para os grupos. **Conclusão:** A suplementação antioxidante oral, com extrato de açai, manifestou efeitos favoráveis no zumbido, reduzindo o desconforto com o sintoma, independente da etiologia de base, podendo ser considerada uma modalidade de tratamento. Entretanto, o efeito dessa suplementação nos sintomas de ansiedade e em biomarcadores de estresse oxidativo precisa de maior investigação.

Study conducted at Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

¹ Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

³ Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

⁴ Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

Financial support: nothing to declare.

Conflict of interests: nothing to declare.



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) is a typical fruit from northern Brazil which was recently popularized for its high antioxidant capacity related to the presence of phenolic acids, flavonoids and anthocyanins⁽¹⁾. Currently, different studies have been carried out with this fruit, such as in cases of diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, antihypertensive effect⁽²⁾, alternative therapy for neuropsychiatric diseases⁽³⁾, among others.

Antioxidants are compounds that act by inhibiting and/or decreasing the effects of oxidative stress, triggered by free radicals and oxidizing compounds. They are important because, with the combat against oxidative processes, there is less damage to Deoxyribonucleic Acid (DNA) and also to macromolecules, thus alleviating the cumulative damage that can trigger different diseases⁽⁴⁾.

The nature of the cell damage caused by Reactive Oxygen Species (ROS) depends on its place of formation, however, the main molecules susceptible to damage induced by oxidative stress are membrane lipids, where there is destruction of their integrity, causing death or cell apoptosis. When there is an increase in the formation of ROS in the Organ of Corti, it results in permanent sensory epithelial damage⁽⁵⁾.

In relation to tinnitus, there are reports of higher plasma concentrations in oxidative stress biomarkers and low antioxidant activity, supporting the role of oxidative status in the pathogenesis of tinnitus. However, the use of oxidative stress biomarkers for comparing before and after treatments are scarce, current studies with biomarkers show symptomatological improvement, but little or no difference in oxidative status^(6,7).

According to the literature, antioxidant therapy in patients with idiopathic tinnitus can reduce oxidative stress and damage to inner ear, also reducing tinnitus intensity and discomfort. Antioxidant supplementation may be an additional therapy option for patients with tinnitus, however, clinical studies are necessary to determine the protective role of antioxidants and choose the most appropriate therapeutic protocol⁽⁸⁾.

Tinnitus is considered a health problem that has an economic impact. A survey showed that health expenses for patients with tinnitus complaints are high, as, in general, this group seeks assistance from several professionals. In addition, the authors highlighted that health care costs are directly proportional to the severity of the symptom⁽⁹⁾.

Currently, there is no effective treatment for all patients. The heterogeneity of tinnitus is an additional challenge to clinical research, as the symptom can differ in many aspects, such as location, sound features, underlying causes, comorbid conditions, among others⁽¹⁰⁾.

Although there are advances in specific studies on tinnitus, its physiopathology and, consequently, etiology have not yet been completely clarified. Allied to the subjectivity of this manifestation, plus the overlapping of illnesses and symptoms that usually affect these patients, makes it difficult to obtain a good therapeutic result⁽¹¹⁾. However, seeking new measures that address the individual as a whole and help in reducing tinnitus becomes necessary. It should also be noted that, due

to the multifactorial nature of the symptom, the treatment often needs to be combined and not isolated.

Then, the açaí extract has an attractive pharmacological, antineoplastic and antioxidant profile with properties without side effects, which suggests its use in prevention therapy or treatment of symptoms and diseases⁽¹²⁾.

Therefore, natural foods, such as açaí extract, could help subjects with chronic tinnitus to reduce the discomfort with the symptom. Thus, the aim of this study was to investigate the effects of antioxidant supplementation with açaí extract regarding the discomfort with chronic tinnitus and the relationship with levels of anxiety and oxidative metabolism, not excluding the overlapping of illnesses.

METHODS

Double-blind study, with a qualitative and quantitative approach, developed in the form of a randomized clinical trial, with a descriptive feature, with a transversal and longitudinal design. The sample consisted of convenience and the auditory care were carried out in an Audiology Outpatient Clinic of a Public Institution of Higher Education.

Ethical aspects

Approved by the Research Ethics Committee under number CAAE: 96740718.4.0000.5346, with the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) number: RBR-8z4mqh. Individuals who agreed to participate in this research signed the Free and Informed Consent Term drawn up in accordance with Resolution 466/12, of the National Health Council.

Eligibility criteria

To participate in the study, individuals must be 18 years or older; Complaint of chronic tinnitus (minimum perception of six months) unilateral or bilateral; Hearing thresholds within normal ranges bilaterally⁽¹³⁾ or sensorineural hearing loss from a degree to mild in the quadrilateral mean (500, 1000, 2000 and 4000Hz)⁽¹³⁾; Annoyance score of at least four on the Visual Analog Scale, considered a moderate annoyance of the symptom⁽¹⁴⁾.

In addition, they could not, during the period of participation in this study, have presented symptoms and/or diagnosis of middle ear involvement, have started a new treatment (pharmacological or therapeutic) or have been diagnosed with any disease of any origin. They could not make use of individual sound amplification devices (ISAD) in order that no interference would occur in the findings of the present study.

Sample characterization

Initially, 62 individuals were invited to participate in this study, and of these, eight did not attend the auditory care, five had already undergone previous treatment for the symptom and five had sensorineural hearing loss of degree greater than moderate. In addition, four reported a Visual Analog Scale (VAS) score of less than three, one was pregnant, nine did not complete the three months of treatment, being a total of 30 volunteers in

the sample, 15 in each group, with a mean age of 50.5 years, 14 males and 16 females.

The individuals were divided into two different groups and received one of the following therapeutic schemes: The placebo was the control group, without active, available through starch capsules and the açai extract was the group that received the treatment with administration of extract of dry açai (100mg/capsule).

Randomization was performed in order that each research volunteer could have the same probability of being allocated to the two study groups, contributing to homogeneous sample features. It was carried out in the form of drawing cards, in which the volunteer removed the card corresponding to one of the proposed treatments.

The sample calculation was based on the variation of the total score of THI questionnaire, adopting a significance level of 5% and a test power of 80%, for detecting a minimum difference between the participants of 20 points in the total score of the questionnaire, it was estimated that at least 15 subjects were needed, according to the One-way ANOVA software.

In relation to the procedures which were performed, the following detailing is described:

Tinnitus Investigation Anamnesis: Anamnesis based on the Clinical Practice Guideline: Tinnitus⁽¹⁵⁾, containing information about clinical and medical history, habits, and specific questions about tinnitus (location, frequency, intensity, time of perception, among others). It is important to note that all comorbidities were considered through the report of the individual.

Tinnitus Handicap Inventory – THI: Instrument translated and validated for Brazilian Portuguese, consisting of 25 questions and three options of answers: yes (4 points), sometimes (2 points) and no (0 points). The score can range from 0 (zero) to 100 points. Thus, scores between 0 and 16 indicate a degree of mild annoyance, between 18 and 36, mild annoyance, between 38 and 56, moderate, between 58 and 76, intense annoyance, and between 78 and 100, catastrophic annoyance. The questionnaire was applied in the form of an individual interview in order to ensure full completion and understanding of the question by the researched individual⁽¹⁶⁾.

Beck Anxiety Inventory – BAI: This inventory was adapted by Cunha (2001)⁽¹⁷⁾, presenting good reliability and validity coefficients. The scale consists of 21 items describing common symptoms of anxiety, the answer is within a four-point scale: Absolutely not; Slightly; Moderately; Seriously. The added items result in a total score that could range from zero to 63, generating the level of anxiety: 0 – 7 points = minimum level of anxiety; 8 – 15 points = mild anxiety; 16-25 points = moderate anxiety; 26-63 points = severe anxiety.

Assessment of oxidative metabolism: After the completion of the auditory assessments, peripheral blood samples

(20mL) were collected from the arm of a volunteer, using Vacutainer® top tubes (BD Diagnostics, Plymouth, United Kingdom), with Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA), an anticoagulant. The collection was carried out in the initial and final evaluation by a professional nurse with experience in blood.

Initially, the samples were centrifuged at 2000 rotations per minute (rpm) for 10 minutes, in order to separate the plasma, white blood cells and erythrocytes. The white blood series was placed in tubes with Ficoll-Histopaque-Sigma (Ficoll-Paque Plus - GE HealthCare, density 1.077), occurring the centrifugation, separation, washing and placed in tubes with trizol for further analysis. The plasma was placed in microtubes and stored at -80°C for further assessments.

Oxidative stress biomarkers do not present normality criteria in the literature, what is known is that the higher the values, the greater the damage, therefore, individuals should be self-compared before and after treatment. With the plasma, the following analyzes were performed:

Lipid Peroxidation (Lipoperoxidation) - TBARS Assay (Thiobarbituric Acid Reactive Substances): Lipoperoxidation (LPO) can be defined as a cascade of biochemical events resulting from the action of Free Radicals (FR) on unsaturated lipids in cell membranes, leading to severe alteration of the cell membrane, causing loss of fluidity, alteration of the secretory function and transmembrane ionic gradients. Alterations in membranes lead to permeability disorders, altering the ionic flux and the flux of other substances, which results in the loss of selectivity for the entry and/or exit of nutrients and substances which are toxic to the cell, changes in DNA (Deoxyribonucleic Acid) and impairment of extracellular matrix components (proteoglycans, collagen and elastin).

Therefore, lipid peroxidation was evaluated with the use of TBARS assay through the reaction of thiobarbituric acid with Malondialdehyde (MDA), the greater the presence of MDA, the greater the lipoperoxidation indexes. All treatments were added with water, phosphoric acid (H₃PO₄) to 10%, trichloroacetic acid (TCA) to 20% and thiobarbituric acid (TBA) to 1.2%. To this end, a dosage curve of malondialdehyde (MDA) for further determination of the equivalence of each test sample. After adding all reagents, an incubation was carried out for one hour at 95°C, and then, with the samples at room temperature, the absorbance reading at 532 nm was performed in a spectrophotometer. Results were expressed as nmol of MDA/mL of cells⁽¹⁸⁾.

Protein Carbonylation: During oxidative stress in proteins, it occurs the chain fragmentation and oxidation of almost all types of amino acids with frequent production of carbonyl compounds such as aldehydes, ketones, amides, carboxyls and esters. These damages were measured by determining the formation of carbonyl groups based on the reaction with 2,4-dinitrophenyl-hydrazine (DNPH), a reagent that reacts with carbonylated proteins as previously described by Morabito et al. (2004)⁽¹⁹⁾. The carbonyl formation content is determined by reading in a plate reader, in an ELISA

UV plate at a wavelength of 370nm.

Therefore, for the primary outcome, it is necessary to observe the improvement of tinnitus annoyance in the lives of individuals through the decrease in THI scores, so that the secondary outcome is also based on the decrease in scores, but also for anxiety (BAI) and oxidative metabolism biomarkers (TBARS and carbonylation).

Açaí extract (*Euterpe Oleracea Martius*) as a form of experimental treatment

The açaí extract was supplied through properly patented capsules obtained by the company PHARMANOSTRA, with a certificate of analysis and registration by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) n° 669820036. The chemical and pharmacological features were preserved, guaranteeing its biological action, the safety of use and the enhancement of its therapeutic potential.

In relation to the dosage of açaí extract, it was used 100mg a day (one capsule a day) of the fruit pulp. A pilot study tested the dosage by comparing 50mg of açaí in capsules; 100mg; and 500mg or more (self-medication), being more effective with 100mg. Subjects who self-medicated with 500mg or more had a daily moderate tension headache as an adverse effect that, within two days after the decrease to 100 milligrams, the headache disappeared, but the tinnitus continued. Therefore, the dosage of açaí needs to be carefully and periodically monitored, in order to avoid mistaken self-medication, with a limit of the extract that defines it as natural or toxic to the body, which may result in tension headache of moderate intensity and increased tinnitus perception.

All volunteers were instructed to take one capsule a day, at the same time, preferably with water, for three months, a minimum duration for significant changes to occur in relation to oxidative metabolism. The individuals returned monthly to remove the capsules with the researcher. The substances used

in the treatment were not identified by name in the bottles in which they were stored, but with symbols defined by an external individual, as a way of blinding researchers and volunteers.

It is noteworthy that, in the present study, there was no occurrence of side effects or adverse effects with the use of substances during the time and regarding the dose which was used (100mg). Being that, one of the relevant factors to be taken into consideration during a treatment.

After the experimental treatment, the individuals were submitted to a reassessment composed by the same procedures of the first assessment, previously listed. In addition, Speech Therapy Counseling was offered after the reassessment, as well as referrals to professionals when necessary.

Data were registered in Microsoft Office Excel (2010) and the distribution of normality was determined by the Kolmogorov-Smirnov parametric test. To calculate hypotheses for independent nominal variables, the Chi-Square test was used. Normally distributed variables were evaluated using the Kruskal-Wallis test. The accepted level of significance was $p < 0.05$ (5%) with confidence intervals of 95%.

RESULTS

Regarding the features of the sample, in relation to hearing, the sensorineural hearing loss in high frequencies (55.6%), hearing thresholds within normal standards (33.3%) and mild sensorineural hearing loss (11.1%) were the most prevalent ones.

In relation to tinnitus, the most common type was buzzing with continuous manifestation, the predominant psychoacoustic measures were: frequency of 6000 Hz and intensity of 15 dB.

The presence of some comorbidities may be related to the discomfort and permanence of tinnitus (Table 1).

The comparison of anxiety symptoms reported in BAI questionnaire before and after the treatments showed significant differences for the group without active (placebo) as shown in Figure 1.

Table 1. Comparison of comorbidities between groups

		Açaí		Placebo		Total		P-value ¹
		N	%	N	%	N	%	
TMD	No	10	66.7%	7	46.7%	17	56.7%	0.293
	Yes	5	33.3%	8	53.3%	13	43.3%	
Dizziness	No	10	66.7%	14	93.3%	24	80%	0.146
	Yes	5	33.3%	1	6.7%	6	20%	
Psychological	No	6	40.0%	5	33.3%	11	36.7%	0.741
	Yes	9	60.0%	10	66.7%	19	63.3%	
Hypercholesterolemia	No	11	73.3%	11	73.3%	22	73.3%	0.887
	Yes	4	26.7%	4	26.7%	8	26.7%	
Hypertension	No	10	66.7%	12	80.0%	22	73.3%	0.484
	Yes	5	33.3%	3	20.0%	8	26.7%	
Hormonal	No	15	100%	14	93.3%	29	96.7%	0.146
	Yes	0	0.0%	1	6.7%	1	3.3%	
Medication	No	5	33.3%	4	26.7%	9	30%	0.431
	Yes	10	66.7%	11	73.3%	21	70%	

¹Chi-Square Test

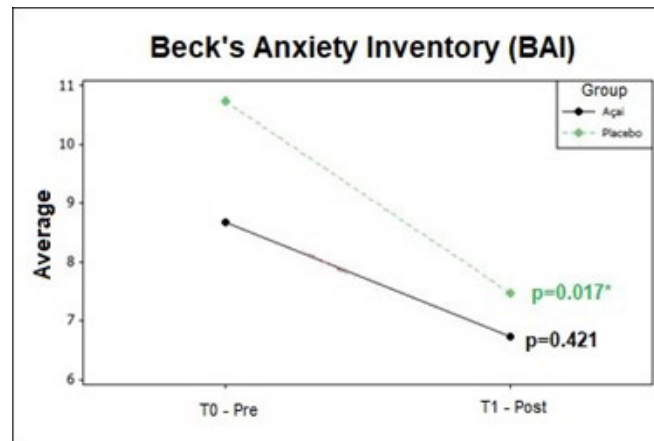
Caption: TMD= temporomandibular disorder N = number of subjects; % = percentage.

Table 2. Pre and post-treatment comparison for THI.

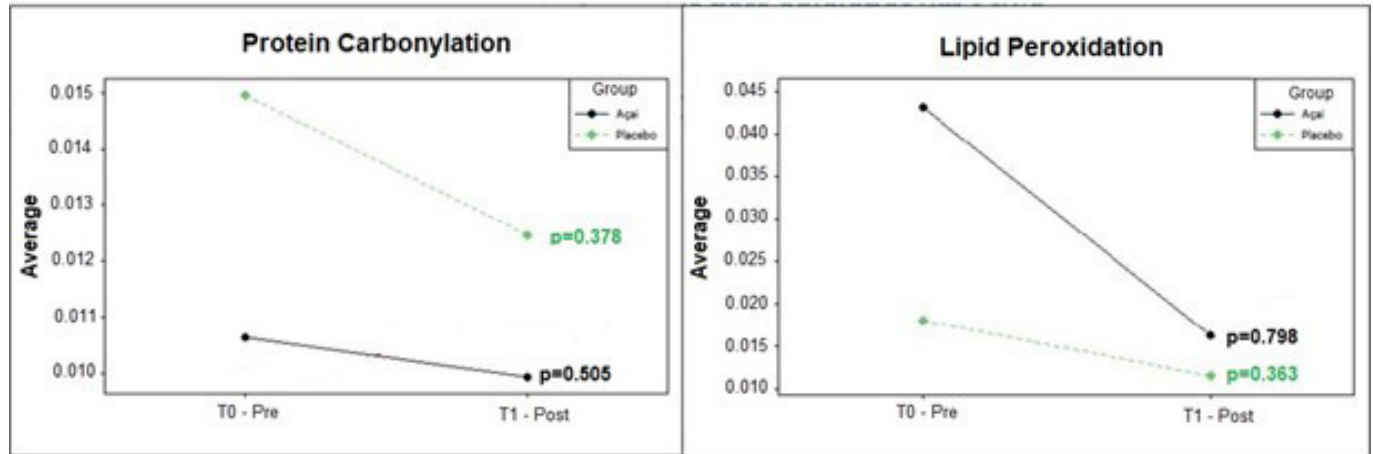
		Mean	Median	Standard Deviation	CV	Min	Max	N	CI	P-value
Açaí	Pre	37.6	30	24.8	66%	6	78	15	12.6	0.006*
	Post	27.6	22	18.4	67%	6	68	15	9.3	
Placebo	Pre	41.2	44	19.1	46%	12	84	15	9.7	0.093
	Post	32.4	24	22.7	70%	6	86	15	11.5	

*= significant p-value

Caption: THI= tinnitus handicap inventory; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum, N = number of subjects; CI = confidence interval. Statistics: Kruskal-Wallis Test



Caption: T0- Pre: initial assessment/pre-treatment; T1 – Post: final/post-treatment assessment; *:significant value. Statistics: Kruskal-Wallis Test
Figure 1. BAI comparison pre and post treatments



Caption: Statistics: Kruskal-Wallis Test; T0- Pre: initial assessment/pre-treatment; T1 – Post: final/post-treatment assessment
Figure 2. Pre and post-treatment oxidative stress biomarkers

When comparing the pre and post-treatment moments for the Tinnitus Handicap Inventory (THI) questionnaire, significant differences were observed for the açaí group (Table 2).

Next, the effect of antioxidant supplementation, by açaí extract, on oxidative stress biomarkers was evaluated, comparing the pre and post-treatment moments (Figure 2).

DISCUSSION

Tinnitus is considered the third worst symptom for human beings, being surpassed only by intense and intractable pain

and dizziness. It is believed that about 27.5% of the world population lives with this symptom, which makes it a public health problem. It is a disorder that produces extreme discomfort, difficult to characterize and treat due to its high degree of multifactoriality, which causes drastic changes in the lives of those who perceive it⁽²⁰⁾.

There is a prevalence of 81.8% of the use of medication for psychological disorders among the public with tinnitus^(21,22) and, it is directly proportional to the increase in terms of age, with clonazepam and fluoxetine being the most used in a sample of

1.159 individuals⁽²²⁾. In common agreement, in this research, 70% of the total sample make use of controlled medications and, when asked about feeling anxious or depressed, 63.3% indicated some degree of anxiety (Table 1).

Anxiety symptoms can influence auditory sensitivity and change sound perception, sharpening some of them to the point of becoming a potential threat⁽²³⁾. The relationship between tinnitus and anxiety is strongly studied in the literature, demonstrating a link between emotional factors and the increased severity of tinnitus⁽²⁴⁾. Thus, the higher the THI grade, the more susceptible the individual with tinnitus will be to emotional changes. Furthermore, tinnitus discomfort depends on other factors such as cognition and personality traits⁽²⁵⁾.

In the present study, there seems to be a relationship between the severity of tinnitus and psychological aspects, more specifically, anxiety symptoms, as the placebo group presented higher means in BAI questionnaire, corresponding to a mild to moderate degree of anxiety (Figure 1), in addition to higher THI scores (Table 2) which demonstrates greater sensitivity or influence of one symptom on the other.

After three months of intervention, the placebo group showed statistically significant differences (p -value = 0.017) for anxiety symptoms (Figure 1), this demonstrates that passive reception and capsules without active compounds influenced the results for this group due to the psychological mechanisms involved, for example, personal motivation, bond established between therapist and volunteer, by frequent meetings, which can generate an increase in positive expectations about the treatment⁽²⁶⁾. Therefore, it is one more indication that the placebo effect is a beneficial result of a treatment, which arises from the positive expectations of the patient due to the fact he is being treated, much more than the treatment itself.

Different antioxidant supplements (Ginkgo biloba, lipoic acid, papaverine hydrochloride, vitamin C and E, among others) have already been tested as a treatment for tinnitus, recently, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials showed efficacy in supplementation of different compounds (vitamins, minerals, phytochemicals and alpha lipoic acid) after treatment for three months. The authors⁽⁶⁾ found a reduction in THI scores (p = 0.015) in individuals with and without hearing loss and a mean age of 56.5 years. The present research corroborates these findings, even though other compound was used, it was possible to observe a reduction in THI scores (Table 2) in adult individuals, with a mean age of 50.5 years, with chronic tinnitus after three months of treatment.

Another study with the supplementation of several compounds (Ginkgo biloba, lipoic acid, papaverine hydrochloride, vitamin C and E), in 58 elderly people with clinical complaints of tinnitus associated with hearing loss, obtained THI score equal to six before and after treatment months⁽²⁵⁾. The exclusion of individuals who had some metabolic comorbidity and other otological complaints was observed in the two studies mentioned above^(6,25), in contrast to this study, which did not exclude any comorbidity. Furthermore, the study⁽²⁵⁾ with several compounds contemplated an older population and with different degrees of hearing loss, which may have influenced the failure of the proposed treatments.

There is a generalization in the eligibility criteria when the topic is treatment with antioxidant supplements^(5,6,25,27), there is the inclusion of healthy individuals, with or without sensorineural hearing loss, and idiopathic etiology of tinnitus, on the other hand individuals with metabolic diseases, make use of controlled medications and present other otological etiologies, for example, dizziness, are excluded from the samples. However, in the present study, all the criteria mentioned were considered and the results demonstrate that supplementation with açai extract is beneficial regardless of the underlying etiology (Table 1).

In relation to biomarkers, despite the fundamental role of oxidative stress in the pathogenesis of tinnitus, data on the effectiveness of antioxidant supplementation in oxidative stress biomarkers in tinnitus are rare⁽⁵⁾. A recent study on the effect of cranial osteopathy in 28 individuals with tinnitus showed a significant increase ($p < 0.03$) in protein carbonylation after treatment, which may be the result of osteopathy as an agent of physical and oxidative stress, after a single session, however, there were no changes in biomarkers for the substances that are reactive to the thiobarbituric acid⁽⁷⁾.

In the present study, there were no significant differences between pre and post-treatment moments for oxidative stress biomarkers (Figure 2), however, individuals reported a decrease of the perception and discomfort regarding tinnitus. This finding corroborates another study⁽⁶⁾ on antioxidant supplementation, which evaluated 35 individuals with a mean age of 56.5 years, in which there was symptom improvement, but without significant changes in oxidative damage.

Higher plasma concentrations of oxidative stress biomarkers and lower antioxidant activity have been reported in individuals with tinnitus in comparison with healthy individuals⁽⁵⁾. However, research data on the effectiveness of antioxidant supplementation on tinnitus are limited and conflicting, and oxidative stress biomarkers have not been evaluated in most studies. The present study arises as a possibility of including the açai extract in tinnitus control, as an oral, natural and external antioxidant agent, with the objective of reaching the balance of the oxidative metabolism.

In a pilot study with 14 individuals, it was verified that the daily consumption of juice containing açai decreased lipid peroxidation in people with chronic joint disease, reducing pain in 12 weeks significantly⁽²⁷⁾. When comparing tinnitus and chronic pain, both present different causes, can be influenced by the CNS, modulate its intensity over time and have a strong psychological component⁽²⁷⁾.

Lipid peroxidation is a cascade of biochemical events that are highly toxic to the body, in such a way that there is a loss of cell membrane selectivity, for the entry of nutrients and the exit of toxic substances, which can generate several pathologies. This selectivity imbalance causes an increase in oxidative stress, leading to damage in lipids, proteins and also in cellular deoxyribonucleic acid (DNA)⁽²⁸⁾, thus, the use of oral antioxidants is aimed at the lost cellular balance.

Therefore, it is believed that lipid peroxidation needs to be better studied in the involvement of antioxidants and chronic tinnitus. Also, as a limitation of this study, there was a small number of individuals in each group, compromising the

identification of differences between means, with statistical significance, between the variables. However, it is believed that there is a relationship between the discomfort caused by tinnitus, anxiety symptoms and levels of oxidative stress, once the values before and after treatment were lower.

Furthermore, despite advances in the search for different treatments for the symptom, it is relevant that natural proposals, without contraindications, receive greater attention in the scientific world.

CONCLUSION

Oral antioxidant supplementation, consisting of açai extract, showed favorable effects on tinnitus, reducing discomfort with the symptom, regardless of the underlying etiology, being, then, considered a treatment modality. However, the effect of this supplementation on anxiety symptoms and oxidative stress biomarkers needs further investigation.

REFERENCES


- Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe Oleracea Mart. (Açai) reduz o estresse oxidativo e melhora o metabolismo energético da lesão de isquemia-reperusão miocárdica em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):78-86. PMID:31751439.
- Cedrim PCAS, Barros EMA, Nascimento TG. Antioxidant properties of acai (Euterpe oleracea) in the metabolic syndrome. *Braz J Food Technol.* 2018;21:e2017092. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-6723.09217>.
- Machado AK, Andrezza AC, Silva TM, Boligon AA, Nascimento V, Scola G, et al. Neuroprotective effects of açai (Mart.) against rotenone exposure. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8940850. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8940850>. PMID:27781077.
- Schauss AG, Wu X, Prior RL, Ou B, Huang D, Owens J, et al. Antioxidant capacity and other bioactivities of the freeze-dried Amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* mart. (acai). *J Agric Food Chem.* 2006;54(22):8604-10. <http://dx.doi.org/10.1021/jf0609779>. PMID:17061840.
- Koç S, Akyüz S, Somuk BT, Soyalic H, Yilmaz B, Taskin A, et al. Paraoxonase activity and oxidative status in patients with tinnitus. *J Audiol Otol.* 2016;20(1):17-21. <http://dx.doi.org/10.7874/jao.2016.20.1.17>. PMID:27144229.
- Petridou AI, Zagora ET, Petridis P, Korres GS, Gazouli M, Xenelis I, et al. The effect of antioxidant supplementation in patients with tinnitus and normal hearing or hearing loss: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Nutrients.* 2019;11(12):3037. <http://dx.doi.org/10.3390/nu1123037>. PMID:31842394.
- Veloso CF. Osteopatia craniana no tratamento do zumbido crônico [tese]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2019.
- Egilmaz OK, Kalcioğlu MT. Antioxidant therapy in tinnitus. *J Adv Med Res.* 2015;10(7):1-7. <http://dx.doi.org/10.9734/BJMMR/2015/20125>.
- Maes IHL, Cima RFF, Vlaeyen JW, Anteunis LJC, Joore MA. Tinnitus: a coststudy. *Ear Hear.* 2013;34(4):508-14. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0b013e31827d113a>. PMID:23411656.
- Neves CZ, Rosito LPS, Santos JPNA, Teixeira AR. Self-perception of tinnitus: study before and after adaptation of hearing aids. *Audiol Commun Res.* 2020;25:e2325. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2020-2325>.
- Vinagre LM, Guariento ME. Clinical treatment of primary tinnitus in adults and in the elderly: systematic review. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2018;16(4):249-54.
- Barros L, Calhella RC, Queiroz MJRP, Santos-Buelga C, Santos EA, Regis WCB, et al. The powerful in vitro bioactivity of Euterpe oleracea Mart. seeds and related phenolic compounds. *Ind Crops Prod.* 2015;76(1):318-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.05.086>.
- OMS: Organização Mundial de Saúde. Prevention of blindness and deafness [Internet]. OMS; 2014 [citado em 2018 Nov 10]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/entity/blindness/index.html>
- Figueiredo RR, de Azevedo AA, de Mello Oliveira P. Correlation analysis of the visual-analogue scale and the Tinnitus Handicap Inventory in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):76-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30835-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30835-1). PMID:19488564.
- Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER Jr, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(2):1-40. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814545325>.
- Schmidt LP, Teixeira VN, Dall'Igna C, Dallagnol D, Smith MM. Brazilian Portuguese Language version of the "Tinnitus Handicap Inventory": validity and Reproducibility. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6):808-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000600012>. PMID:17308834.
- Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo Livraria e Editora; 2001.
- Karademir Catalgol B, Ozden S, Alpertunga B. Effects of trichlorfon on malondialdehyde and antioxidant system in human erythrocytes. *Toxicol In Vitro.* 2007;21(8):1538-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2007.06.002>. PMID:17697763.
- Morabito F, Cristiani M, Saija A, Stelitano C, Callea V, Tomaino A, et al. Lipid peroxidation and protein oxidation in patients affected by Hodgkin's lymphoma. *Mediators Inflamm.* 2004;13(5):381-3. <http://dx.doi.org/10.1080/09629350400008760>. PMID:15770058.
- Sadeghijam M, Moossavi A, Akbari M. Does tinnitus lead to chaos? *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2021;87(2):125-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.11.022>.
- Bruno RS, Garcia MV. Speech Therapy Counseling: a unique and personalized format for subjects with chronic tinnitus. *Distúrb Comun.* 2021;33(2):287-98. <https://doi.org/10.23925/2176-2724.2021v33i2p287-298>.
- Polanski JF, Soares AD, de Mendonça Cruz OL. Antioxidant therapy in the elderly with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):269-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.016>. PMID:26547700.
- Teixeira AR, Lessa AH, Rosito LPS, Neves CZ, Bueno CD, Picinini TA, et al. Influência de fatores e hábitos pessoais na percepção do zumbido. *Rev CEFAC.* 2016;18(6):1310-5. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620161867716>.
- Rosa MRD, Almeida AAF, Pimenta F, Silva CG, Lima MAR, Diniz MFFM. Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. *Rev CEFAC.* 2012;14(4):742-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462012005000009>.
- Kleinstäuber M, Frank I, Weise C. A confirmatory factor analytic validation of the Tinnitus Handicap Inventory. *J Psychosom Res.* 2015;78(3):277-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.12.001>. PMID:25582803.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010;375(9715):686-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2). PMID:20171404.
- Jensen GS, Ager DM, Redman KA, Mitzner MA, Benson KF, Schauss AG. Pain reduction and improvement in range of motion after daily consumption of an açai (Euterpe oleracea Mart.) pulp-fortified polyphenolic-rich fruit and berry juice blend. *J Med Food.* 2011;14(7-8):702-11. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2010.0150>. PMID:21470042.
- Sugiyama A, Sun J. Immunochemical detection of lipid hydroperoxide and aldehyde-modified proteins in diseases. In: Kato Y, editor. *Lipid hydroperoxide-derived modification of biomolecules.* Dordrecht: Springer; 2014. p. 115-25. (Subcellular Biochemistry; 77).


Author contributions

SJO held his doctorate, planned the research, carried out data collection, helped in laboratory and data analysis, as well as in the writing of the paper; MVG co-advisor of the study, supported the research planning and data collection, as well as the interpretation of the data obtained and the final writing of the paper; RSB acted in the interpretation and analysis of the data obtained and in the final writing of the paper; CMZ, BOB and BOT participated in the collection and laboratory analysis, interpretation and analysis of the data obtained; FB and IBMC supported research planning and data collection, as well as laboratory analyses; AFS Advisor of the study, supported the research planning and data collection, as well as the interpretation of the data obtained and the final writing of the paper.

Sheila Jacques Oppitz¹ 

Michele Vargas Garcia¹ 

Rúbia Soares Bruno¹ 


Cleide Monteiro Zemolin² 

Bruna Olegário Baptista³ 

Bárbara Osmarin Turra⁴ 

Fernanda Barbisan² 

Ivana Beatrice Mânica da Cruz³ 

Aron Ferreira da Silveira⁴ 

Descritores

Audição
Zumbido
Ansiedade
Euterpe
Antioxidantes
Estresse Oxidativo
Efeito Placebo

Keywords

Hearing
Tinnitus
Anxiety
Euterpe
Antioxidants
Oxidative Stress
Placebo Effect

Endereço para correspondência:

Sheila Jacques Oppitz
Programa de Pós-graduação em
Distúrbios da Comunicação Humana,
Universidade Federal de Santa Maria
– UFSM
Rua Duque de Caxias, 1286,
Centro, Santa Maria (RS), Brasil,
CEP: 97015-190.
E-mail: she_oppitz@hotmail.com

Recebido em: Março 25, 2021

Aceito em: Setembro 21, 2021

Suplementação com açaí (*Euterpe Oleracea Martius*) para o tratamento do zumbido crônico: efeitos na percepção, níveis de ansiedade e biomarcadores de metabolismo oxidativo

Supplementation with açaí (Euterpe Oleracea Martius) for the treatment of chronic tinnitus: effects on perception, anxiety levels and oxidative metabolism biomarkers

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos da suplementação antioxidante com extrato de açaí no incômodo com o zumbido crônico e a relação com os níveis de ansiedade e metabolismo oxidativo, não excluindo a sobreposição de enfermidades. **Método:** Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo. Participaram 30 indivíduos, com média de 50,5 anos, 14 do sexo masculino e 16 do feminino, com limiares auditivos normais ou perda auditiva sensorineural até grau leve bilateralmente, divididos em dois grupos: Grupo Placebo (sem ativo) e Grupo Açaí (100mg de extrato de açaí). Aplicaram-se os seguintes procedimentos antes e após três meses dos tratamentos: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e amostras de sangue para avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo (Peroxidação Lipídica e Carbonilação de proteínas). **Resultados:** Houve redução do incômodo do zumbido para o grupo açaí, verificado por meio do THI ($p=0,006$). Diferenças significativas foram constatadas na pontuação dos sintomas comuns para os quadros de ansiedade no grupo placebo ($p=0,016$) porém, o mesmo não foi observado para os biomarcadores de metabolismo oxidativo, apesar de haver uma diminuição dos valores pós-tratamento para os grupos. **Conclusão:** A suplementação antioxidante oral, com extrato de açaí, manifestou efeitos favoráveis no zumbido, reduzindo o desconforto com o sintoma, independente da etiologia de base, podendo ser considerada uma modalidade de tratamento. Entretanto, o efeito dessa suplementação nos sintomas de ansiedade e em biomarcadores de estresse oxidativo precisa de maior investigação.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effects of antioxidant supplementation with açaí extract on the discomfort with chronic tinnitus and the relationship with the levels of anxiety and oxidative metabolism, not excluding the overlap of diseases. **Methods:** Randomized, placebo-controlled clinical trial. 30 individuals participated, with an average of 50.5 years, 14 males and 16 females, with normal hearing thresholds or sensorineural hearing loss up to mild degree, divided into two groups: Placebo Group (without active) and, Açaí Group (100mg of açaí extract). The following procedures were applied before and after three months of treatments: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Beck's Anxiety Inventory (BAI) and blood samples for evaluation of oxidative stress biomarkers (Lipid Peroxidation and Protein Carbonylation). **Results:** There was a reduction in the discomfort of tinnitus for the açaí group verified through THI ($p = 0.006$). Significant differences were found in the score of common symptoms for anxiety disorders in the placebo group ($p = 0.016$), however, the same was not observed for oxidative metabolism biomarkers, although there was a decrease in post-treatment values for all groups. **Conclusion:** Oral antioxidant supplementation, with açaí extract, showed favorable effects on tinnitus, reducing discomfort with the symptom, regardless of the underlying etiology, and can be considered a treatment modality. However, the effect of this supplementation on anxiety symptoms and oxidative stress biomarkers needs further investigation.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

¹ Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

³ Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

⁴ Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM - Santa Maria (RS), Brasil.

Fonte de financiamento: nada a declarar.

Conflito de interesses: nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) é uma fruta típica do norte do Brasil recentemente popularizada por sua alta capacidade antioxidante relacionada à presença de ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas⁽¹⁾. Atualmente, diferentes estudos têm sido realizados com essa fruta, como nos casos de diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, efeito anti-hipertensivo⁽²⁾, terapia alternativa para doenças neuropsiquiátricas⁽³⁾, entre outras.

Antioxidantes são compostos que atuam inibindo e/ou diminuindo os efeitos do estresse oxidativo, desencadeados pelos radicais livres e compostos oxidantes. São importantes porque, com o combate aos processos oxidativos, há menores danos ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e às macromoléculas, amenizando, assim, os danos cumulativos que podem desencadear diferentes doenças⁽⁴⁾.

A natureza do dano celular provocado pelas Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) depende do seu local de formação, no entanto, as principais moléculas suscetíveis a danos induzidos por estresse oxidativo são os lipídios de membrana, onde há destruição de sua integridade, provocando morte ou apoptose celular. Quando há aumento na formação de EROs no Órgão de Córti, resulta em dano epitelial sensorial permanente⁽⁵⁾.

Quanto ao zumbido, há relatos de maiores concentrações plasmáticas nos biomarcadores de estresse oxidativo e baixa atividade antioxidante, fundamentando o papel do status oxidativo na patogênese do zumbido. No entanto, o uso de biomarcadores de estresse oxidativo para comparar antes e após tratamentos são escassas, estudos atuais com biomarcadores verificam melhora sintomatológica, mas pouca ou nenhuma diferença para o status oxidativo^(6,7).

De acordo com a literatura, a terapia antioxidante em pacientes com zumbido idiopático pode reduzir o estresse oxidativo e danos no ouvido interno, reduzindo também, a intensidade e desconforto do zumbido. O suplemento antioxidante pode ser uma opção adicional de terapia para pacientes com zumbido, no entanto, estudos clínicos são necessários para determinar o papel protetor dos antioxidantes e escolher o protocolo terapêutico mais adequado⁽⁸⁾.

O zumbido é considerado um problema de saúde que gera impacto econômico. Uma pesquisa mostrou que gastos em saúde de pacientes com queixa de zumbido são elevados, pois, de modo geral, este grupo busca ajuda de vários profissionais. Além disso, os autores destacaram que os custos com cuidados de saúde estão diretamente proporcionais à gravidade do sintoma⁽⁹⁾.

Atualmente, não há um único tratamento que seja efetivo para todos os pacientes. A heterogeneidade do zumbido é um desafio adicional à pesquisa clínica, visto que o sintoma pode diferir em muitos aspectos, como localização, características sonoras, causas subjacentes, condições comórbidas, entre outros⁽¹⁰⁾.

Embora haja avanços em estudos específicos sobre o zumbido, sua fisiopatologia e, conseqüentemente, etiologia ainda não foram completamente esclarecidas. Aliado à subjetividade desta manifestação, mais a sobreposição das enfermidades e dos sintomas que geralmente acometem esses pacientes, dificulta a obtenção de um bom resultado terapêutico⁽¹¹⁾. Entretanto, buscar novas medidas que contemplem o indivíduo como um todo e auxiliem na redução do zumbido torna-se necessário. Salienta-se

ainda, que devido a multifatorialidade do sintoma, muitas vezes, o tratamento precisa ser combinado e não isolado.

Desta forma, o extrato do açaí apresenta um atraente perfil farmacológico, antineoplásico e antioxidante com propriedades sem efeitos secundários, o que sugere a sua utilização em terapia de prevenção ou tratamento de sintomas e doenças⁽¹²⁾.

Portanto, alimentos naturais, como o extrato de açaí, poderiam ajudar sujeitos com zumbido crônico a diminuir o incômodo com o sintoma. Com isso, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da suplementação antioxidante com extrato de açaí no incômodo com o zumbido crônico e a relação com os níveis de ansiedade e metabolismo oxidativo, não excluindo a sobreposição de enfermidades.

MÉTODO

Estudo duplo-cego, de abordagem qualitativa e quantitativa, desenvolvido em forma de ensaio clínico randomizado, de caráter descritivo com delineamento transversal e longitudinal. A amostra foi composta por conveniência e os atendimentos foram realizados em um Ambulatório de Audiologia Clínica de uma Instituição Pública de Ensino Superior.

Aspectos éticos

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob nº CAAE: 96740718.4.0000.5346, com número do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC): RBR-8z4mhq. Os indivíduos que concordaram em participar desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado de acordo com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Critérios de elegibilidade

Para participar do estudo, os indivíduos deveriam ter idade igual ou superior a 18 anos; Queixa de zumbido crônico (percepção mínima de seis meses) unilateral ou bilateral; Limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade bilateralmente⁽¹³⁾ ou perda auditiva sensorioneural de grau até leve na média quadritonal (500, 1000, 2000 e 4000Hz)⁽¹³⁾; Nota de incômodo de no mínimo quatro na Escala Visual Analógica, considerado um incômodo moderado do sintoma⁽¹⁴⁾.

Além disso, os mesmos não poderiam, no período da participação deste estudo, ter apresentado sintomas e/ou diagnóstico de comprometimento de orelha média, ter iniciado novo tratamento (farmacológico ou terapêutico) ou ter sido diagnosticado com alguma doença de qualquer origem. Também, não poderiam fazer uso de aparelhos de amplificação sonora individual (AASI) para que não houvesse interferência nos achados do presente estudo.

Caracterização da amostra

Inicialmente foram convidados a participar desse estudo, 62 indivíduos, sendo que destes, oito não compareceram à consulta, cinco já haviam feito tratamento anterior para o sintoma e cinco apresentaram perda auditiva sensorioneural de grau maior que moderado. Além do mais, quatro referiram nota Escala Visual Analógica (EVA) inferior a três, uma era gestante, nove não concluíram os três meses de tratamento, totalizando uma amostra

de 30 voluntários, 15 em cada grupo, com média de idade de 50,5 anos, 14 do gênero masculino e 16 do feminino.

Os indivíduos foram alocados em dois grupos diferentes e receberam, um dos seguintes esquemas terapêuticos: O placebo foi o grupo controle, sem ativo, disponibilizado por meio de cápsulas de amido e o extrato de açaí foi o grupo que recebeu o tratamento com administração de extrato de açaí seco (100mg/cápsula).

A randomização foi realizada para que cada voluntário da pesquisa pudesse ter a mesma probabilidade de ser alocado nos dois grupos do estudo, contribuindo para que as características da amostra fossem homogêneas. Foi realizado no formato de sorteio de cartas, no qual o voluntário retirou a carta correspondente a um dos tratamentos propostos.

O cálculo amostral foi baseado na variação do escore total do questionário THI, adotando-se nível de significância de 5% e poder do teste de 80%, para se detectar uma diferença mínima entre os participantes de 20 pontos no escore total do questionário, estimou-se que fossem necessários ao menos 15 sujeitos, conforme o *software One-way ANOVA*.

Quanto aos procedimentos realizados, segue o detalhamento a seguir:

Anamnese de Investigação do Zumbido: Anamnese baseada no *Clinical Practice Guideline: Tinnitus*⁽¹⁵⁾, contendo informações sobre histórico clínico-médico, hábitos, e questões específicas sobre zumbido (localização, frequência, intensidade, tempo de percepção, entre outros). Salienta-se que todas as comorbidades foram consideradas por meio do relato do indivíduo.

Tinnitus Handicap Inventory – THI: Instrumento traduzido e validado para o português brasileiro, composto por 25 perguntas e com três alternativas de resposta: sim (4 pontos), às vezes (2 pontos) e não (0 pontos). A pontuação pode variar de 0 (zero) a 100 pontos. Assim, pontuações entre 0 e 16 indicam grau de incômodo ligeiro, entre 18 e 36, incômodo leve, entre 38 e 56, moderado, entre 58 e 76, incômodo intenso e, entre 78 e 100, incômodo catastrófico. O questionário foi aplicado em forma de entrevista individual a fim de assegurar o preenchimento completo e a compreensão da questão pelo indivíduo pesquisado⁽¹⁶⁾.

Inventário de Ansiedade de Beck - Beck Anxiety Inventory – BAI: Esse inventário foi adaptado por Cunha (2001)⁽¹⁷⁾, apresentando bons coeficientes de fidedignidade e validade. A escala consiste de 21 itens descrevendo sintomas comuns em quadros de ansiedade, a resposta consta dentro de uma escala de quatro pontos: Absolutamente não; Levemente; Moderadamente; Gravemente. Os itens somados resultam em escore total que pode variar de zero a 63, gerando o nível de ansiedade: 0 – 7 pontos = nível mínimo de ansiedade; 8 – 15 pontos = leve ansiedade; 16-25 pontos = ansiedade moderada; 26-63 pontos = ansiedade severa.

Avaliação do metabolismo oxidativo: Após a finalização das avaliações auditivas, coletou-se amostras de sangue periférico (20mL) do braço do voluntário, utilizando tubos top

Vacutainer® (BD Diagnostics, Plymouth, Reino Unido), com anticoagulante Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A coleta foi realizada na avaliação inicial e final por profissional enfermeiro com experiência na coleta sanguínea.

Inicialmente, as amostras foram centrifugadas a 2000 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos, para que ocorresse a separação do plasma, glóbulos brancos e eritrócitos. A série branca do sangue foi acondicionada em tubos com *Ficoll-Histopaque-Sigma* (*Ficoll-Paque Plus - GE HealthCare*, densidade 1,077), ocorrendo a centrifugação, separação, lavagem e acondicionadas em tubos com trizol para análises posteriores. O plasma foi acondicionado em microtubos e armazenado a -80°C para avaliações seguintes.

Os biomarcadores de estresse oxidativo não possuem critérios de normalidade na literatura, o que se sabe é que quanto maior os valores, maior é o dano, portanto, os indivíduos devem ser auto comparados antes e após o tratamento. Com o plasma foram realizadas as seguintes análises:

Peroxidação Lipídica (Lipoperoxidação) - Ensaio TBARS (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico): A Lipoperoxidação (LPO) pode ser definida como uma cascata de eventos bioquímicos resultante da ação dos Radicais Livres (RL) sobre os lipídios insaturados das membranas celulares, levando à grave alteração da membrana celular, causando perda da fluidez, alteração da função secretora e dos gradientes iônicos de transmembrana. As alterações nas membranas levam a transtornos da permeabilidade, alterando o fluxo iônico e o fluxo de outras substâncias, o que resulta na perda da seletividade para entrada e/ou saída de nutrientes e substâncias tóxicas à célula, alterações do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e comprometimento dos componentes da matriz extracelular (proteoglicanos, colágeno e elastina).

Portanto, avaliou-se a peroxidação lipídica por meio do ensaio TBARS por meio da reação do ácido tiobarbitúrico com o Malondialdeído (MDA), quanto maior a presença de MDA, maiores os índices de lipoperoxidação. Todos os tratamentos foram acrescidos de água, ácido fosfórico (H₃PO₄) a 10%, ácido tricloroacético (TCA) a 20% e ácido tiobarbitúrico (TBA) 1,2%. Para tal foi confeccionada uma curva de dosagem de malondialdeído (MDA) para posterior determinação da equivalência de cada amostra em teste. Após a adição de todos os reagentes, realizou-se uma incubação de uma hora, a 95°C, e em seguida, com as amostras a temperatura ambiente, foi efetuada a leitura das absorbâncias a 532 nm em espectrofotômetro. Os resultados foram expressos como nmol de MDA/mL de células⁽¹⁸⁾.

Carbonilação de proteínas: Durante o estresse oxidativo em proteínas, ocorre a fragmentação das cadeias e oxidação de quase todos os tipos de aminoácidos com produção frequente de compostos carbonilados do tipo aldeídos, cetonas, amidas, carboxilas e ésteres. Esses danos foram mensurados pela determinação de formação de grupos carbonil baseados na reação com 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH), um reagente que reage com as proteínas carboniladas como previamente descrito por Morabito et al.⁽¹⁹⁾. O conteúdo de formação de carbonil é determinado por meio de leitura em

leitor de placas, em placa de ELISA UV no comprimento de onda 370nm.

Portanto, para o desfecho primário tem-se a necessidade de observar a melhora do incômodo com o zumbido na vida dos indivíduos por meio da diminuição dos escores do THI, de forma que o desfecho secundário se baseie também na diminuição dos escores, mas para a ansiedade (BAI) e biomarcadores de metabolismo oxidativo (TBARS e carbonilação).

Extrato de açaí (*Euterpe Oleracea Martius*) como forma de tratamento experimental

O fornecimento do extrato de açaí foi por meio de cápsulas devidamente patenteadas e obtidas pela empresa PHARMANOSTRA, com certificado de análise e Registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 669820036. Sendo preservadas as características químicas e farmacológicas, garantindo a sua ação biológica, a segurança de utilização e a valorização de seu potencial terapêutico.

A posologia utilizada de extrato de açaí foi 100mg diários (uma cápsula diária) da polpa da fruta. Um estudo piloto testou a dosagem por meio da comparação de 50mg de açaí em cápsulas; 100mg; e 500mg ou mais (automedicação), mostrando-se mais eficaz com 100mg. Os sujeitos que se automeDICARAM com 500mg ou mais, apresentaram como efeito adverso cefaleia tensional de intensidade moderada diariamente que, no prazo de dois dias após a diminuição para 100 miligramas, a cefaleia desapareceu, mas o zumbido continuou. Portanto, A dosagem do açaí precisa ser monitorada, de forma cuidadosa e periódica, no sentido de evitar a automedicação equivocada, havendo um limite do extrato que o define como natural ou tóxico para o organismo, o qual pode resultar em cefaleia tensional de intensidade moderada e aumento da percepção do zumbido.

Todos os voluntários foram orientados a tomar uma cápsula por dia, no mesmo horário, preferencialmente com água, durante três meses, duração mínima para que ocorra mudanças significativas em relação ao metabolismo oxidativo. Houve o retorno dos indivíduos mensalmente para retirada das cápsulas junto à pesquisadora. As substâncias utilizadas no tratamento, não foram identificadas nominalmente nos frascos em que foram acondicionadas, mas sim com símbolos definidos por um

indivíduo externo, como forma de cegamento dos pesquisadores e voluntários.

Vale ressaltar que, no presente estudo não houve ocorrência de efeitos colaterais ou adversos com o uso das substâncias durante o tempo e na dose empregada (100mg). Sendo esse, um dos fatores relevantes a serem levados em consideração durante um tratamento.

Após o tratamento experimental, os indivíduos foram submetidos a uma reavaliação composta pelos mesmos procedimentos da primeira avaliação, elencados anteriormente. Além disso, foi oferecido Aconselhamento Fonoaudiológico, após a reavaliação, assim como os encaminhamentos aos profissionais quando necessário.

Os dados foram registrados no Microsoft Office Excel (2010) e a distribuição da normalidade foi determinada pelo teste paramétrico Kolmogorov-Smirnov. Para o cálculo de hipóteses para variáveis nominais independentes foi utilizado o teste Qui-Quadrado. As variáveis normalmente distribuídas foram avaliadas por meio do teste Kruskal-Wallis. O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$ (5%) com intervalos de confiança construídos com 95%.

RESULTADOS

No que tange às características da amostra, com relação à audição, mostraram-se os mais prevalentes, perda auditiva do tipo sensorineural em frequências agudas (55,6%), limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade (33,3%) e perda auditiva sensorineural leve (11,1%).

No que se refere ao zumbido, o tipo mais encontrado foi cigarra com manifestação contínua, as medidas psicoacústicas predominantes foram: frequência de 6000 Hz e intensidade de 15 dB.

A presença de algumas comorbidades podem estar relacionados ao incômodo e permanência do zumbido (Tabela 1).

A comparação dos sintomas de ansiedade referidos por meio do questionário BAI antes e após os tratamentos demonstrou diferenças significativas para o grupo sem ativo (placebo) conforme demonstra a Figura 1.

Na comparação dos momentos pré e pós-tratamento para o questionário Tinnitus Handicap Inventory (THI) pode-se observar diferenças significativas para o grupo com açaí (Tabela 2).

Tabela 1. Comparação de comorbidades entre os grupos

		Açaí		Placebo		Total		P-valor ¹
		N	%	N	%	N	%	
DTM	Não	10	66,7%	7	46,7%	17	56,7%	0,293
	Sim	5	33,3%	8	53,3%	13	43,3%	
Tontura	Não	10	66,7%	14	93,3%	24	80%	0,146
	Sim	5	33,3%	1	6,7%	6	20%	
Psicológico	Não	6	40,0%	5	33,3%	11	36,7%	0,741
	Sim	9	60,0%	10	66,7%	19	63,3%	
Hipercolesterolemia	Não	11	73,3%	11	73,3%	22	73,3%	0,887
	Sim	4	26,7%	4	26,7%	8	26,7%	
Hipertensão	Não	10	66,7%	12	80,0%	22	73,3%	0,484
	Sim	5	33,3%	3	20,0%	8	26,7%	
Hormonal	Não	15	100%	14	93,3%	29	96,7%	0,146
	Sim	0	0,0%	1	6,7%	1	3,3%	
Medicamentos	Não	5	33,3%	4	26,7%	9	30%	0,431
	Sim	10	66,7%	11	73,3%	21	70%	

¹ Test Qui-Quadrado

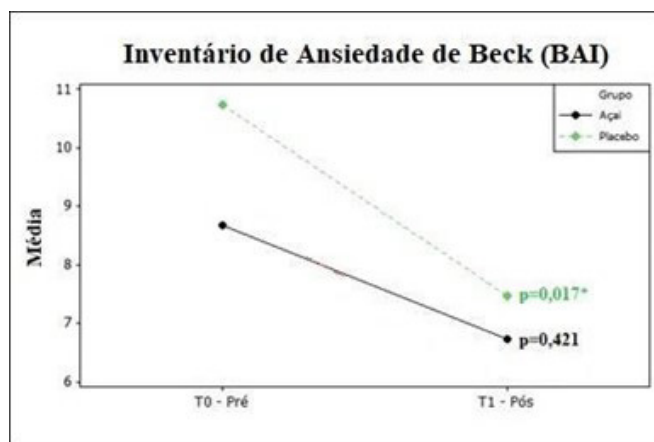
Legenda: DTM= disfunção temporomandibular; N = número de sujeitos; % = porcentagem.

Tabela 2. Comparação pré e pós-tratamento para THI

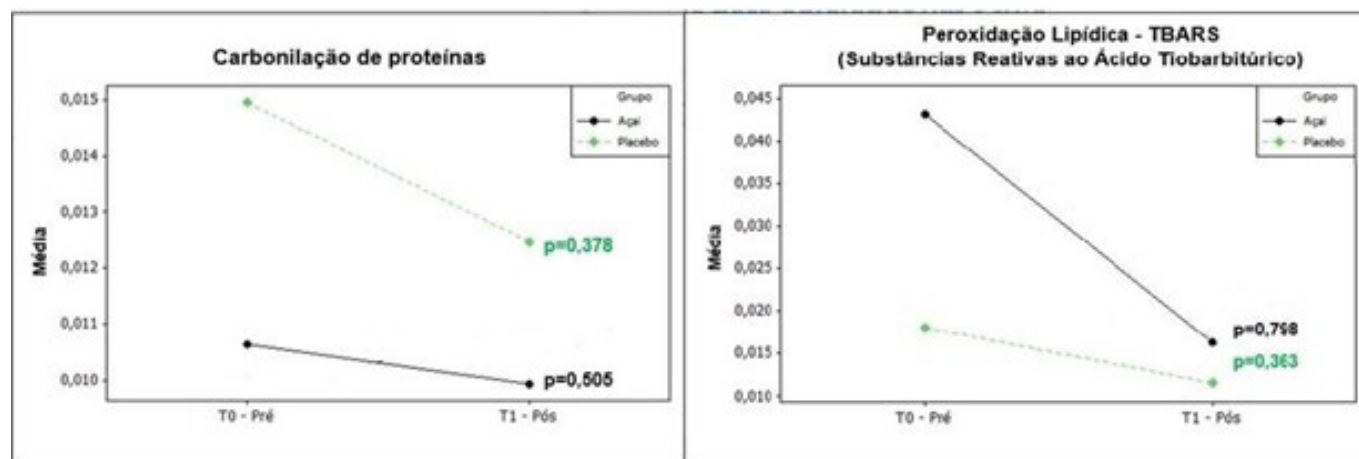
		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	P-valor
Açaí	Pré	37,6	30	24,8	66%	6	78	15	12,6	0,006*
	Pós	27,6	22	18,4	67%	6	68	15	9,3	
Placebo	Pré	41,2	44	19,1	46%	12	84	15	9,7	0,093
	Pós	32,4	24	22,7	70%	6	86	15	11,5	

*= p-valor significativo

Legenda: THI= tinnitus handicap inventory; CV= coeficiente de variação; Mín = mínimo; Máx = máximo, N = número de sujeitos; IC = intervalo de confiança. Estatística: Teste Kruskal-Wallis



Legenda: T0- Pré: avaliação inicial/pré-tratamento; T1 - Pós: avaliação final/pós-tratamento; *:valor significativo. Estatística: Teste Kruskal-Wallis
Figura 1. Comparação do BAI antes e após os tratamentos



Legenda: TBARS = substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Estatística: Teste Kruskal-Wallis; T0- Pré: avaliação inicial/pré-tratamento; T1 - Pós: avaliação final/pós-tratamento

Figura 2. Biomarcadores de estresse oxidativo pré e pós-tratamento

A seguir, avaliou-se o efeito da suplementação antioxidante, por extrato de açaí, em biomarcadores de estresse oxidativo, comparando os momentos pré e pós-tratamento (Figura 2).

DISCUSSÃO

O zumbido é considerado o terceiro pior sintoma para o ser humano, sendo superado apenas pelas dores e tonturas intensas e intratáveis. Acredita-se que cerca de 27,5% da população mundial conviva com esse sintoma, o que o torna um problema de saúde

pública. É um transtorno que produz extremo desconforto, de difícil caracterização e tratamento devido ao seu alto grau de multifatoriedade, que causa mudanças drásticas na vida de quem o percebe⁽²⁰⁾.

Há uma prevalência de 81,8% do uso de medicamentos para transtornos psicológicos entre o público com queixa de zumbido^(21,22) e, é diretamente proporcional ao aumento da idade, sendo o clonazepam e a fluoxetina com maior uso em uma amostra de 1.159 indivíduos⁽²²⁾. Em comum acordo, na presente pesquisa, 70% da amostra total faz uso de medicamentos

controlados e ao serem questionados sobre achar-se ansioso ou depressivo 63,3% indicaram algum grau de ansiedade (Tabela 1).

Os sintomas de ansiedade podem influenciar na sensibilidade auditiva e alterar a percepção do som, aguçando alguns deles, a ponto de se tornarem uma ameaça em potencial⁽²³⁾. A relação entre zumbido e ansiedade é fortemente estudada na literatura, demonstrando uma ligação entre os fatores emocionais e o aumento da severidade do zumbido⁽²⁴⁾. Desta forma, quanto maior for o grau no THI, mais susceptível o indivíduo com zumbido estará para alterações emocionais. Além do mais, o incômodo com o zumbido depende de outros fatores como cognição e traços de personalidade⁽²⁵⁾.

No presente estudo, parece existir uma relação entre a gravidade do zumbido com aspectos psicológicos, mais especificamente, os sintomas ansiosos, pois o grupo placebo apresentou maiores médias no questionário BAI, correspondendo a um grau leve a moderado de ansiedade (Figura 1), além de maiores escores de THI (Tabela 2) demonstrando maior sensibilidade ou influência de um sintoma sobre o outro.

Após os três meses de intervenção o grupo placebo, apresentou diferenças estatisticamente significantes (p -valor = 0,017) para os sintomas ansiosos (Figura 1), isso demonstra que o acolhimento passivo e as cápsulas sem compostos ativos, influenciaram nos resultados para esse grupo devido aos mecanismos psicológicos envolvidos, por exemplo, motivação pessoal, vínculo estabelecido entre terapeuta e voluntário, pelos encontros frequentes, podendo gerar um aumento nas expectativas positivas sobre o tratamento⁽²⁶⁾. Portanto, é mais um indicativo de que o efeito placebo é um resultado benéfico de um tratamento, que surge a partir de expectativas positivas do paciente de estar sendo tratado, muito mais do que o próprio tratamento em si.

Diferentes suplementações antioxidantes (*Ginkgo biloba*, ácido lipóico, cloridrato de papaverina, vitamina C e E, entre outros) já foram testadas como tratamento para o zumbido, recentemente, ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlado por placebos, mostraram eficácia na suplementação de diferentes compostos (vitaminas, minerais, fitoquímicos e ácido alfa-lipóico) após tratamento por três meses. Os autores⁽⁶⁾ encontraram redução nos escores de THI ($p=0.015$) em indivíduos com e sem perda auditiva e idade média de 56,5 anos. A presente pesquisa corrobora com os achados referidos, apesar de utilizar outro composto, foi possível observar a redução nos escores do THI (Tabela 2) em indivíduos adultos, com média de idade de 50,5 anos, com zumbido crônico após três meses de tratamento.

Outro estudo com a suplementação de vários compostos (*Ginkgo biloba*, ácido lipóico, cloridrato de papaverina, vitamina C e E), em 58 idosos com queixa clínica de zumbido associado à perda auditiva, obteve escore de THI igual antes e após o tratamento de seis meses⁽²⁵⁾. Observou-se a exclusão dos indivíduos que tiveram alguma comorbidade metabólica e outras queixas otológicas nos dois estudos citados anteriormente^(6,25), em contrapartida a este estudo, que não fez exclusão de nenhuma comorbidade. Além do mais, o estudo⁽²⁵⁾ com vários compostos contemplou uma população mais idosa e com diferentes graus de perda auditiva, o que pode ter influenciado no insucesso dos tratamentos propostos.

Nota-se uma generalização nos critérios de elegibilidade quando o assunto é tratamento com suplementos antioxidantes^(5,6,25,27),

há a inclusão de indivíduos saudáveis, com ou sem perda auditiva sensorioneural, e etiologia idiopática do zumbido, já os indivíduos que apresentam doenças metabólicas, usam medicamentos controlados e possuem outras etiologias otológicas, por exemplo, a tontura, são excluídos das amostras. Entretanto, no presente estudo, todos os critérios citados foram considerados e os resultados demonstram que a suplementação com extrato de açaí é benéfica independente da etiologia de base (Tabela 1).

Em relação aos biomarcadores, apesar do papel fundamental do estresse oxidativo na patogênese do zumbido, dados sobre a eficácia da suplementação antioxidante nos biomarcadores de estresse oxidativo no zumbido são escassos⁽⁵⁾. Um estudo recente, sobre o efeito da osteopatia craniana, em 28 indivíduos com zumbido, demonstrou um aumento significativo ($p<0,03$) da carbonilação de proteínas após o tratamento, podendo ser o resultado da osteopatia como um agente de estresse físico e oxidativo, após uma única sessão, no entanto, não houve mudanças nos biomarcadores para as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico⁽⁷⁾.

No presente estudo, não houve diferenças significativas entre os momentos pré e pós-tratamento para os biomarcadores de estresse oxidativo (Figura 2), no entanto os indivíduos referiram diminuição da percepção e do incômodo do zumbido. Tal achado corrobora com outro estudo⁽⁶⁾ de suplementação antioxidante, que avaliou 35 indivíduos com idade média de 56,5 anos, no qual houve melhora sintomatológica, porém sem mudanças significativas de danos oxidativos.

Concentrações plasmáticas mais altas de biomarcadores do estresse oxidativo e menor atividade antioxidante foram relatadas em indivíduos com zumbido em comparação com indivíduos saudáveis⁽⁵⁾. No entanto, dados de pesquisa sobre a eficácia da suplementação antioxidante no zumbido são limitadas e conflitantes, além disso, biomarcadores de estresse oxidativo não foram avaliados na maioria dos estudos. O presente estudo surge como possibilidade de inclusão do extrato de açaí no controle do zumbido, como sendo um agente antioxidante oral, natural e externo, com o objetivo de alcançar o equilíbrio do metabolismo oxidativo.

Em estudo piloto com 14 indivíduos verificou que o consumo diário de suco contendo açaí diminuiu a peroxidação lipídica de pessoas com doença articular crônica reduzindo significativamente a dor em 12 semanas⁽²⁷⁾. Ao compararmos o zumbido e a dor crônica, ambos apresentam causas diversas, podem ser influenciados pelo SNC, modulam sua intensidade ao longo do tempo e possuem forte componente psicológico⁽²⁷⁾.

A peroxidação lipídica é uma cascata de eventos bioquímicos altamente tóxicos ao organismo, de forma que há perda da seletividade da membrana celular, para entrada de nutrientes e saída de substâncias tóxicas, o que pode gerar diversas patologias. Esse desequilíbrio de seletividade provoca aumento no estresse oxidativo, levando a danos em lipídios, proteínas e no ácido desoxirribonucleico (DNA) celular⁽²⁸⁾, deste modo, o uso de antioxidantes orais visam ao equilíbrio celular perdido.

Portanto, acredita-se que a peroxidação lipídica precisa ser melhor estudada no envolvimento de antioxidantes e o zumbido crônico. Ainda, como limitação deste estudo, houve um pequeno número de indivíduos em cada grupo, comprometendo a identificação de diferenças entre médias, com significância estatística, entre as variáveis. Todavia, acredita-se que há uma

relação entre o incômodo causada pelo zumbido, sintomas ansiosos e níveis de estresse oxidativo, pois os valores antes e pós-tratamento mostraram-se menores.

Além disso, apesar dos avanços em busca de diferentes tratamentos para o sintoma, é relevante que propostas naturais, sem contraindicação, tenham uma atenção maior frente ao mundo científico.

CONCLUSÃO

A suplementação antioxidante oral, composta por extrato de açaí, manifestou efeitos favoráveis no zumbido, reduzindo o desconforto com o sintoma, independente da etiologia de base, podendo ser considerada uma modalidade de tratamento. Entretanto, o efeito dessa suplementação nos sintomas de ansiedade e em biomarcadores de estresse oxidativo precisa de maior investigação.

REFERÊNCIAS

- Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) reduz o estresse oxidativo e melhora o metabolismo energético da lesão de isquemia-reperfusão miocárdica em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):78-86. PMID:31751439.
- Cedrim PCAS, Barros EMA, Nascimento TG. Antioxidant properties of açaí (*Euterpe oleracea*) in the metabolic syndrome. *Braz J Food Technol.* 2018;21:e2017092. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-6723.09217>.
- Machado AK, Andrezza AC, Silva TM, Boligon AA, Nascimento V, Scola G, et al. Neuroprotective effects of açaí (Mart.) against rotenone exposure. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8940850. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8940850>. PMID:27781077.
- Schauss AG, Wu X, Prior RL, Ou B, Huang D, Owens J, et al. Antioxidant capacity and other bioactivities of the freeze-dried Amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* mart. (açaí). *J Agric Food Chem.* 2006;54(22):8604-10. <http://dx.doi.org/10.1021/jf0609779>. PMID:17061840.
- Koç S, Akyüz S, Somuk BT, Soyaliç H, Yılmaz B, Taskin A, et al. Paraoxonase activity and oxidative status in patients with tinnitus. *J Audiol Otol.* 2016;20(1):17-21. <http://dx.doi.org/10.7874/jao.2016.20.1.17>. PMID:27144229.
- Petridou AI, Zagora ET, Petridis P, Korres GS, Gazouli M, Xenelis I, et al. The effect of antioxidant supplementation in patients with tinnitus and normal hearing or hearing loss: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Nutrients.* 2019;11(12):3037. <http://dx.doi.org/10.3390/nu1123037>. PMID:31842394.
- Veloso CF. Osteopatia craniana no tratamento do zumbido crônico [tese]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2019.
- Egilmez OK, Kalcioğlu MT. Antioxidant therapy in tinnitus. *J Adv Med Med Res.* 2015;10(7):1-7. <http://dx.doi.org/10.9734/BJMMR/2015/20125>.
- Maes IHL, Cima RFF, Vlaeyen JW, Anteunis LJC, Joore MA. Tinnitus: a coststudy. *Ear Hear.* 2013;34(4):508-14. <http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0b013e31827d113a>. PMID:23411656.
- Neves CZ, Rosito LPS, Santos JPNA, Teixeira AR. Self-perception of tinnitus: study before and after adaptation of hearing aids. *Audiol Commun Res.* 2020;25:e2325. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2020-2325>.
- Vinagre LM, Guariento ME. Clinical treatment of primary tinnitus in adults and in the elderly: systematic review. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2018;16(4):249-54.
- Barros L, Calhelha RC, Queiroz MJRP, Santos-Buelga C, Santos EA, Regis WCB, et al. The powerful in vitro bioactivity of *Euterpe oleracea* Mart. seeds and related phenolic compounds. *Ind Crops Prod.* 2015;76(1):318-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.05.086>.
- OMS: Organização Mundial de Saúde. Prevention of blindness and deafness [Internet]. OMS; 2014 [citado em 2018 Nov 10]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/entity/blindness/index.html>
- Figueiredo RR, de Azevedo AA, de Mello Oliveira P. Correlation analysis of the visual-analogue scale and the Tinnitus Handicap Inventory in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):76-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30835-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30835-1). PMID:19488564.
- Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER Jr, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(2):1-40. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814545325>.
- Schmidt LP, Teixeira VN, Dall'Igna C, Dallagnol D, Smith MM. Brazilian Portuguese Language version of the "Tinnitus Handicap Inventory": validity and Reproducibility. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6):808-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000600012>. PMID:17308834.
- Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo Livraria e Editora; 2001.
- Karademir Catalgol B, Ozden S, Alpertunga B. Effects of trichlorfon on malondialdehyde and antioxidant system in human erythrocytes. *Toxicol In Vitro.* 2007;21(8):1538-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2007.06.002>. PMID:17697763.
- Morabito F, Cristani M, Saija A, Stelitano C, Callea V, Tomaino A, et al. Lipid peroxidation and protein oxidation in patients affected by Hodgkin's lymphoma. *Mediators Inflamm.* 2004;13(5):381-3. <http://dx.doi.org/10.1080/09629350400008760>. PMID:15770058.
- Sadeghijam M, Moossavi A, Akbari M. Does tinnitus lead to chaos? *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2021;87(2):125-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.11.022>.
- Bruno RS, Garcia MV. Speech Therapy Counseling: a unique and personalized format for subjects with chronic tinnitus. *Distúrb Comum.* 2021;33(2):287-98. <https://doi.org/10.23925/2176-2724.2021v33i2p287-298>.
- Polanski JF, Soares AD, de Mendonça Cruz OL. Antioxidant therapy in the elderly with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):269-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.016>. PMID:26547700.
- Teixeira AR, Lessa AH, Rosito LPS, Neves CZ, Bueno CD, Picinini TA, et al. Influência de fatores e hábitos pessoais na percepção do zumbido. *Rev CEFAC.* 2016;18(6):1310-5. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-021620161867716>.
- Rosa MRD, Almeida AAF, Pimenta F, Silva CG, Lima MAR, Diniz MFFM. Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. *Rev CEFAC.* 2012;14(4):742-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462012005000009>.
- Kleinstäuber M, Frank I, Weise C. A confirmatory factor analytic validation of the Tinnitus Handicap Inventory. *J Psychosom Res.* 2015;78(3):277-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.12.001>. PMID:25582803.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010;375(9715):686-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2). PMID:20171404.
- Jensen GS, Ager DM, Redman KA, Mitzner MA, Benson KF, Schauss AG. Pain reduction and improvement in range of motion after daily consumption of an açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp-fortified polyphenolic-rich fruit and berry juice blend. *J Med Food.* 2011;14(7-8):702-11. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2010.0150>. PMID:21470042.
- Sugiyama A, Sun J. Immunochemical detection of lipid hydroperoxide- and aldehyde-modified proteins in diseases. In: Kato Y, editor. *Lipid hydroperoxide-derived modification of biomolecules.* Dordrecht: Springer; 2014. p. 115-25. (Subcellular Biochemistry; 77).

Contribuição dos autores

SJO held his doctorate, planned the research, carried out data collection, helped in laboratory and data analysis, as well as in the writing of the paper; MVG co-advisor of the study, supported the research planning and data collection, as well as the interpretation of the data obtained and the final writing of the paper; RSB acted in the interpretation and analysis of the data obtained and in the final writing of the paper; CMZ, BOB and BOT participated in the collection and laboratory analysis, interpretation and analysis of the data obtained; FB and IBMC supported research planning and data collection, as well as laboratory analyses; AFS Advisor of the study, supported the research planning and data collection, as well as the interpretation of the data obtained and the final writing of the paper.