

NAJADIR CRISTINA DE FARIA GONÇALVES COSTA

EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO ZUMBIDO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA, 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NAJADIR CRISTINA DE FARIA GONÇALVES COSTA

EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO ZUMBIDO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr.

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

BRASÍLIA, 2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CC933e	<p>Cristina de Faria Gonçalves Costa, Najadir Eficácia da ozonioterapia no tratamento do zumbido: uma revisão sistemática / Najadir Cristina de Faria Gonçalves Costa; orientador Fayez Bahmad Júnior; co-orientador Sérgio Bruzadelli de Macêdo. -- Brasília, 2021. 46 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade de Brasília, 2021.</p> <p>1. zumbido. 2. ozônio. 3. ozônio terapia. 4. otorrinolaringologia. I. Bahmad Júnior, Fayez, orient. II. Bruzadelli de Macêdo, Sérgio, co-orient. III. Título.</p>
--------	--

NAJADIR CRISTINA DE FARIA GONÇALVES COSTA

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em de de

Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr. – presidente
Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Thaís Abrahão Gomes Elias – membro
IBO - Instituto Brasiliense de Otorrinolaringologia

Prof.^a Dra. Isabella Monteiro de Castro Silva – membro
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira – suplente
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho à minha família,
sempre presente, apoio em todas as horas.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar.

Ao Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr., orientador, pelo incentivo à pesquisa e orientações transmitidas;

Ao Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo, coorientador, pela valiosa contribuição na área da ozonioterapia;

A querida Ludmila Alvim Gomes Pinho Giaccone, por horas de trabalho, amizade e orações;

À Prof.^a Dra. Patrícia Medeiros de Souza, pelo incentivo e apoio a minha vida acadêmica;

A Victor Gualberto Viana Cunha, pelo companheirismo na leitura e execução desta revisão sistemática;

A Katherine de Souza Rodrigues, pela confiança em meu trabalho e por transmitir ciência e fé.

RESUMO

Introdução: O zumbido é uma queixa frequente em otorrinolaringologia. Os sintomas do zumbido são graves o suficiente para afetar significativamente a qualidade de vida dos portadores. Ainda que algumas intervenções terapêuticas e estudos afirmem o sucesso no tratamento do zumbido, a cura permanece indefinida. No entanto, a ozonioterapia tem sido sugerida como um tratamento potencial para o zumbido. **Objetivo:** Esta revisão sistemática visa investigar a eficácia da terapia com ozônio no tratamento do zumbido. **Método:** Foi realizada uma busca sistemática no MEDLINE, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Science Direct, Scopus, Google Scholar, Embase e LILACS. Os dados foram processados por dois revisores independentes. Foram incluídas apenas ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e de intervenção e séries de casos publicados em inglês ou espanhol sem limite de data que avaliassem o uso da terapia com ozônio para o tratamento do zumbido. **Resultado:** Das 264 referências recuperadas após a retirada das duplicadas, 260 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de seleção pré-estabelecidos. Os artigos avaliados foram submetidos à análise de risco de viés, sendo um deles excluído. Nenhum dos estudos apresentou evidência suficiente para corroborar com o uso da ozonioterapia no zumbido, ainda que os resultados apresentados tenham sido promissores. **Conclusão:** Evidências de alto nível, como ensaios clínicos randomizados bem conduzidos, ainda são necessárias para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia.

Palavras-chave: zumbido, ozônio, ozônio terapia, otorrinolaringologia.

ABSTRACT

Introduction: Tinnitus is a frequent complaint in otorhinolaryngology. The symptoms of tinnitus that are severe enough to significantly affect the quality of life of the affected. Although, some therapeutic interventions and studies claim success in the treatment of tinnitus, the cure remains undefined. However, ozonotherapy has been suggested as potential treatment for tinnitus. **Objective:** This systematic review aims to investigate the efficacy of ozone therapy in the treatment of tinnitus. **Methods:** A systematic search was performed in MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Science Direct, Scopus, Google Scholar, Embase and LILACS. Data was processed by two independent reviewers. Only Randomized Controlled Trials, Observational and intervention studies and Case Series published in English or Spanish with no date limit that evaluated the use of ozone therapy for the treatment of tinnitus were included. **Results:** From 264 references retrieved after duplicates removal, 260 articles were excluded according to the pre-established selection criteria. The assessed articles were then subjected to risk of bias analysis, and one of them was excluded. The studies found were not enough to support the efficacy of ozone therapy on tinnitus treatment although the results are promising. **Conclusion:** High-level evidence, such as well-conducted randomized clinical trials, are still needed to confirm the efficacy and safety of this therapy.

Keywords: tinnitus, ozone, ozonotherapy, otorhinolaryngology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Rede integrada da terapêutica do zumbido. Medicamentos estudados apenas para o zumbido, bem como seu alvo estão apresentados em roxo. Medicamentos e alvos significativamente emergentes para: hiperacusia (laranja); zumbido/audição prejudicada (azul); e zumbido/ hiperacusia (vermelho) também estão apresentados ligados ao seu alvo terapêutico. Abreviaturas: ACE: enzima de conversão de angiotensina; HI, deficiente auditivo; Hyp, hiperacusia. Fonte: Languth et al., 2018 21
- Figura 2.** As principais vias de administração do ozônio na reabilitação músculo-esquelética. Além dessas, a insuflação retal e a aplicação tópica de óleo ou água ozonizados são importantes vias. Fonte: de Sire et al., 2021 23
- Figura 3.** Diagrama de fluxo PRISMA..... 27
- Figura 4.** Estrutura de rede de mudanças na gravidade do zumbido. A figura mostra a estrutura geral da rede da atual meta-análise da rede de mudanças na gravidade do zumbido. As linhas entre os nós representam comparações diretas em vários ensaios, e o tamanho de cada círculo é proporcional ao tamanho da população envolvida em cada tratamento específico. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos conectados à rede. Fonte: Chen et al., 2021 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise de risco de viés. Abreviações: S: sim; N: não; D: Duvidoso; NA: não aplicável.....	29
Tabela 2. Resumo dos artigos selecionados	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Enzima de Conversão de Angiotensina
CAT	Catalase
DeCS	Descritores de Ciências da Saúde
DTM	Disfunção Temporomandibular
Emtree	<i>Embase Subject Headings</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
EVA	Escala Visual Analógica
GPX	Glutaciona Peroxidase
GSH	Glutaciona Reduzida
HI	Deficiente Auditivo
Hyp	Hiperacusia
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NFkB	Fator nuclear Kappa B
O ₃	Ozônio
OAE	Emissões Otoacústicas
OZT	Ozonioterapia
PRISMA	<i>Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta- Analyses</i>
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
SISI	<i>Short Increment Sensitivity Index</i>
SOD	Superóxido Dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
THI	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

dB	Decibéis
L	Litro
mg	miligramas
μm	Micrómetro
$\mu\text{g/mL}$	Microgramas por mililitro
$\mu\text{g/L}$	Microgramas por litro
mL/min	Mililitros por minuto
Hz	Hertz

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 Zumbido	18
3.2 Ozonioterapia	22
4. METODOLOGIA	25
4.1 Critérios de Elegibilidade.....	25
4.2 Estratégia de Busca.....	25
4.3 Risco de Viés	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

O zumbido é uma “percepção fantasma-auditiva” decorrente de atividades atípicas do sistema nervoso produzidas sem qualquer estimulação acústica interna ou externa (1,2). Contudo, o mecanismo envolvido é compreendido apenas em parte (3,4). A teoria mais convincente sustenta a existência de uma atividade neural espontânea ao nível do longo eixo auditivo ocorrendo mesmo após a transecção do nervo coclear ou a ablação labiríntica (5).

Na prática clínica, o zumbido é classificado como objetivo ou subjetivo, e pode ter diversas etiologias. O primeiro caso se refere a ruídos gerados dentro da orelha e estruturas adjacentes, também ouvidos por outras pessoas. No segundo caso, os sons são audíveis apenas pelo próprio indivíduo afetado (5). O zumbido pode afetar a qualidade de vida dos portadores em diversos aspectos, já que parte relevante dos indivíduos apresentam sintomas suficientemente graves como, impacto na concentração, dificuldade nas relações sociais, incapacitação no trabalho, distúrbios de sono, além de, em alguns pacientes, relatos de transtornos psíquicos (2,6).

Zumbido é queixa frequente em ambulatórios de otorrinolaringologia e em clínicas de dor orofacial (3,5). Estudos demonstram que aproximadamente 11,9 a 30,3% da população adulta relata episódios de zumbido (7). Parte considerável da população sofre com o zumbido. Nos Estados Unidos, entre 10 e 25% das pessoas acima de 18 anos de idade apresentam a sensação de zumbido, destes, de 1 a 7% relatam incômodo grave (6,8).

Inúmeras intervenções terapêuticas e estudos alegam sucesso no tratamento do zumbido, mas a cura permanece indefinida (5). Existem várias opções de tratamento em potencial como estimulação por corrente contínua transcraniana, ginkgo biloba e cirurgias, que oferecem aos pacientes graus variados de melhora nas queixas sintomáticas e de qualidade de vida (9–13). No entanto, uma abordagem terapêutica que tem se mostrado promissora para o tratamento do zumbido é a ozonioterapia (OZT) (14–16).

A OZT é um tratamento medicinal que utiliza combinação de ozônio-oxigênio, numa mistura gasosa de 95% de oxigênio e 5% de ozônio, amplamente utilizado na odontologia e em diversas áreas da medicina como dermatologia e infectologia (17). O ozônio (O₃) é um oxigênio tri-atômico considerado um dos oxidantes mais poderosos encontrado na natureza (18). Ele é naturalmente produzido pela luz e radiação ultravioleta, mas também pode ser gerado clinicamente a partir do oxigênio puro (19).

O ozônio é uma molécula instável que pode ser facilmente quebrada em oxigênio e suas propriedades farmacológicas estão relacionadas à sua estrutura molecular (20). O ozônio reage com compostos orgânicos de ligação dupla formando ozonídeos, no sangue esses ozonídeos são transformados em hidroperóxidos estáveis que liberam oxigênio quando expostos a pH alcalino, normalmente associado a processos degenerativos ou a isquemia tecidual (18). Além disso, o ozônio atua na ativação de vias moleculares que regulam sistemas de antioxidantes endógenos a fim de ativar mediadores da transdução de sinais nucleares, atuando, portanto, por um mecanismo farmacológico indireto (17,21).

A literatura recente demonstra que OZT tem sido amplamente utilizada com alta segurança e eficácia na prática clínica cotidiana sendo importante forma de tratamento (21–24). Condições em que o processo inflamatório desempenha papel importante ou que tem isquemias como fator etiológico se beneficiam especialmente da OZT, como por exemplo a osteoartrite, recuperação de feridas crônicas e no tratamento da doença vascular periférica (25–27). O grande volume de pesquisa no assunto corrobora com a ideia de que uma infinidade de patologias pode se beneficiar desse tratamento (27–29).

Apesar de o zumbido não ter sua patogenia totalmente esclarecida, o estresse oxidativo e a inflamação parecem desempenhar papel importante em sua etiologia (30–33). De fato, estudos relatam que a OZT pode causar uma redução do zumbido relacionado à síndrome vestibulococlear periférica ou à doença de Ménière (14,16).

No Brasil, desde março de 2018, o Ministério da Saúde expandiu suas políticas para práticas integrativas de saúde no sistema público de saúde brasileiro (Sistema Único de Saúde-SUS) autorizando a inclusão da OZT como parte dos novos tipos de práticas integrativas no quadro de procedimentos disponíveis no SUS (34,35).

Estudos utilizando a OZT no tratamento do zumbido têm demonstrado resultados promissores sem efeitos colaterais reportados (14–16). Nesse cenário, a OZT tem se mostrado um tratamento inovador e promissor para o tratamento de zumbido e o presente estudo almeja investigar a literatura científica disponível para avaliar a eficácia da OZT no tratamento do zumbido.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar, na literatura científica, evidências da eficácia da OZT no tratamento do zumbido

2.2 Objetivos Específicos

I) Avaliar os estudos encontrados quanto ao viés e relevância científica

II) Analisar evidências nos estudos selecionados e o desfecho encontrado da OZT no tratamento do zumbido.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Zumbido

O zumbido é uma percepção auditiva de um som ou diferentes sons no ouvido ou na cabeça que não estão relacionados a um estímulo sonoro externo (32). O zumbido pode assumir características individuais como múltiplos sons, ser pulsátil, o que é mais incomum, ser intermitente ou contínuo e na maioria das vezes, subjetivo, ou seja, quando apenas o paciente é capaz de experimentar, sendo geralmente descrito como chiado, assobio ou apito, podendo ser em uma ou em ambas as orelhas (37–39).

Outro aspecto da heterogeneidade do zumbido se dá por sua fisiopatologia, podendo este ser subjetivo ou objetivo. O zumbido subjetivo se refere a uma percepção fantasma, enquanto zumbido objetivo refere-se aos sons percebidos gerados a partir de uma fonte acústica localizada dentro do corpo (40). O zumbido subjetivo é muito mais comum e tem seus mecanismos subjacentes mais claros que os do zumbido objetivo, ainda que sua fisiopatologia seja multifatorial (40–42).

Estudos relatam que uma parte significativa da população sofre com o zumbido e a prevalência aumenta em idosos, porém na última década, a exposição ao ruído tem aumentado a prevalência de zumbido entre os jovens. Alguns estudos demonstram que aproximadamente 11,9 a 30,3% da população adulta relata episódios de zumbido (7).

A classificação do tipo de zumbido pode ser por duração, sendo agudo, sub-agudo e crônico. Ele é considerado agudo quando experienciado por menos de 3 meses, sub-agudo entre 3 e 6 meses e crônico quando apresentado por 6 meses ou mais (32).

Acreditou-se por muito tempo que o zumbido subjetivo estava relacionado somente a atividade neuronal deficiente nas vias auditivas, porém, Travell em 1960 descreveu a modulação do zumbido pela movimentação das articulações temporomandibulares (43). Na década de 1990, pesquisadores levantaram a hipótese de que havia uma influência do sistema somatossensorial na queixa de zumbido (44,45). Em 1999, Levine descreveu pela primeira vez um subtipo de zumbido conhecido como somatossensorial ou somatossensitivo (46,47).

Nos últimos anos, numerosas evidências demonstram a influência do sistema somatossensorial na percepção do zumbido subjetivo (32,48,49). No zumbido somatossensorial, os atributos psicoacústicos do zumbido (volume e tom) podem ser alterados imediatamente, ainda que temporariamente, por diferentes estímulos, como: contrações musculares fortes da cabeça e pescoço, movimentos dos olhos, pressão nos pontos de gatilho miofasciais, bem como movimentos orofaciais (38,47). De fato, a modulação somática do zumbido pode ser observável em até 83% dos pacientes com zumbido (32). Algumas patologias como a disfunção temporomandibular (DTM), doença de Ménière e a perda auditiva neurosensorial súbita estão associadas ao zumbido (28,32,50–53,62).

O zumbido subjetivo é causado por uma desregulação da atividade neural. Em alguns casos, um grau de dano coclear, ainda que não detectável em audiograma padrão, pode ser responsável pela percepção do ruído, já que foi demonstrado que fibras cocleares de alto limiar podem ser desacopladas de suas correspondentes células ciliadas internas e/ou degeneradas pós-trauma por ruído moderado causando assim um aumento na descarga neurológica ou um padrão de atividade oscilatória anormal. Entretanto, na modulação somática do zumbido, essas alterações nas interações neurais auditivas acontecem dentro do sistema nervoso central (32). Atualmente, descreve-se que a fisiopatologia do zumbido pode ser similar a percepção de um membro fantasma, pelo qual o cérebro falha em se adaptar a perda da informação sensorial, o que leva a mecanismos compensatórios que subsequentemente causam a falsa percepção de um membro ausente ou, no caso de zumbido, de sons (48)

Evidências atuais destacam o papel do estresse oxidativo na etiologia do zumbido (30). Espécies reativas de oxigênio (EROs) são naturalmente produzidas durante o metabolismo coclear, e em condições normais de homeostase oxidativa, estas são produzidas e eliminadas ao mesmo tempo. Entretanto, quando há um desequilíbrio oxidativo, um aumento nas EROs pode causar efeitos neurotóxicos e destruição do sistema acústico e das células ciliadas auditivas labirínticas (31) . Consequentemente, um aumento do estresse oxidativo contribui para o envelhecimento e doenças relacionadas à idade, incluindo zumbido. Sendo assim, a literatura atual hipotetiza o estresse oxidativo como um possível biomarcador de zumbido (15,16,30,31,54).

Os exames usualmente utilizados para a diagnóstico clínico de doenças acompanhadas de zumbido não são suficientes para avaliar as deficiências impostas por este sintoma (55). Avaliar o quanto o zumbido impacta a vida, os afazeres e acarreta prejuízos pessoais pode ser útil para o conhecimento do próprio paciente, sendo importante na determinação e conduta terapêutica, do antes e depois do tratamento (55,56). Para tanto, o questionário THI *Tinnitus Handicap Inventory*, foi desenvolvido com o objetivo de medir o quanto o zumbido impacta o cotidiano do paciente. Este questionário contém 25 perguntas enumeradas que avaliam os aspectos emocionais (perguntas 03, 06, 10, 14, 16, 17, 21, 22 e 25), funcionais (perguntas 01, 02, 04, 07, 09, 12, 13, 15, 18, 20 e 24) e catastrófico do paciente (perguntas 05, 08, 11, 19 e 23) (55,56).

São três as opções de resposta para cada uma das questões que são pontuadas de 0 a 100. Para cada item deve-se responder "sim", "às vezes" e "não", sendo atribuída a pontuação 4 para cada resposta "sim", 2 para cada resposta "às vezes" e 0 para cada resposta "não". Todos os pontos obtidos são somados com o objetivo de investigar o grau de gravidade do zumbido para cada indivíduo (55).

De acordo com a proposta de McCombe *et al.*, a somatória dos pontos resultantes das questões é categorizada em cinco grupos: sem deficiência (0 a 16 pontos), deficiência leve (18 a 36), deficiência moderada (38 a 56), deficiência grave (58 a 76) e deficiência catastrófica (78 a 100) (57).

O THI é uma importante ferramenta e a mais amplamente utilizada na prática clínica e em ensaios clínicos em todas as regiões (32,58,59). Foi adaptado para ser aplicado na população brasileira, denominado THI Brasileiro. Esta adaptação cultural foi realizada para tornar o THI um instrumento confiável e aplicável no atendimento ao paciente portador de zumbido nesta população (55,60). Portanto, o THI pode ser utilizado tanto por clínicos como por pesquisadores para avaliar os danos na qualidade de vida destes pacientes tanto no que diz respeito aos aspectos do sofrimento emocional, sofrimento cognitivo, dificuldades auditivas e perceptivas, distúrbios relacionados ao sono, e nos aspectos catastróficos e somáticos relacionados ao zumbido (32,55).

Outro instrumento amplamente utilizado na avaliação do zumbido é a escala visual analógica (EVA). A EVA fornece estimativas numéricas da gravidade do zumbido onde o paciente é solicitado a observar a escala graduada e a pontuar a intensidade do zumbido de 0 a 10. É dividida em três partes: 0–2 (leve), 3–7 (moderado)

Além da terapia medicamentosa, a mudança de hábitos alimentares é também muitas vezes incluída no tratamento, ainda que estudos clínicos randomizados tenham demonstrado que o consumo de cafeína, por exemplo não altera significativamente as medidas psicoacústicas, medidas eletroacústicas ou o grau de desconforto do zumbido relatado pelos pacientes (59,62). Atualmente, a psicoterapia cognitivo comportamental tem demonstrado boas evidências no tratamento do zumbido (63) e terapias alternativas como a acupuntura, fisioterapia ou OZT têm se apresentado como alternativas promissoras de baixo custo e sem grandes efeitos adversos no tratamento do zumbido (32,60,64).

3.2 Ozonioterapia

O ozônio é uma molécula inorgânica constituída de três átomos de oxigênio de alta hidrossolubilidade e inerentemente instável devido a sua estrutura molecular (tempo de meia vida: 40 min em 20°C) (65). Essa instabilidade se dá especialmente pela natureza de seus estados mesoméricos que são os responsáveis pelas reações transitórias que o ozônio pode sofrer com sua própria molécula ou com a água e que dificultam a obtenção de altas concentrações de ozônio (27).

A OZT é uma terapia utilizada na medicina há aproximadamente 200 anos. O primeiro relato do uso de ozônio para a esterilização data de 1826 (20). Durante a primeira guerra mundial, as propriedades antimicrobianas do ozônio foram utilizadas para o tratamento de feridas no hospital militar Queen Alexandra em Londres (66). Em 1896 o primeiro gerador médico de ozônio foi patenteado nos Estados Unidos da América por Nikola Tesla (65). Desde então, muito se evoluiu em termos da terapia, especialmente na última década, quando graças aos novos geradores de ozônio, foi possível determinar de forma mais precisa as concentrações de ozônio em tempo real e esclarecer os mecanismos de ação do ozônio no tratamento de várias doenças (20). Atualmente, a OZT está especialmente indicada no tratamento de doenças relacionadas ao alto estresse oxidativo, normalmente relacionado ao aumento de espécies reativas de oxigênio e uma capacidade antioxidante suprimida, bem com a um desequilíbrio imunológico (67)

A OZT é contraindicada em casos de: favismo (deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase); hipertireoidismo; anemia falciforme; arritmia grave, crise hipertensiva e outras doenças cardiovasculares ; hemocromatose e pacientes recebendo terapia

com cobre ou ferro. Além disso a OZT não deve ser utilizada por mulheres grávidas e deve ser usada com cautela em pacientes com infarto do miocárdio, hipotensão, hipocalcemia, hipoglicemia, hemorragia interna, trombocitopenia, coagulopatia e alcoolismo agudo (68).

O ozônio medicinal pode ter diferentes apresentações: ozônio gasoso, água ozonizada, óleo ozonizado e solução salina ozonizada (68). A figura 2 apresenta algumas das principais vias de administração do ozônio. Além da auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, injeção intramuscular ou intra-articular apresentadas na figura, o ozônio também pode ser aplicado por insuflação retal e de forma tópica (óleo ou água ozonizado). A via de administração e a dose (que pode variar de 10–80 $\mu\text{g/mL}$ de gás por litro L de sangue) variam de acordo com o objetivo do tratamento e local da terapia. Apesar de a auto-hemoterapia ser a via de administração mais popular, ela é também a mais onerosa e invasiva (15,27).

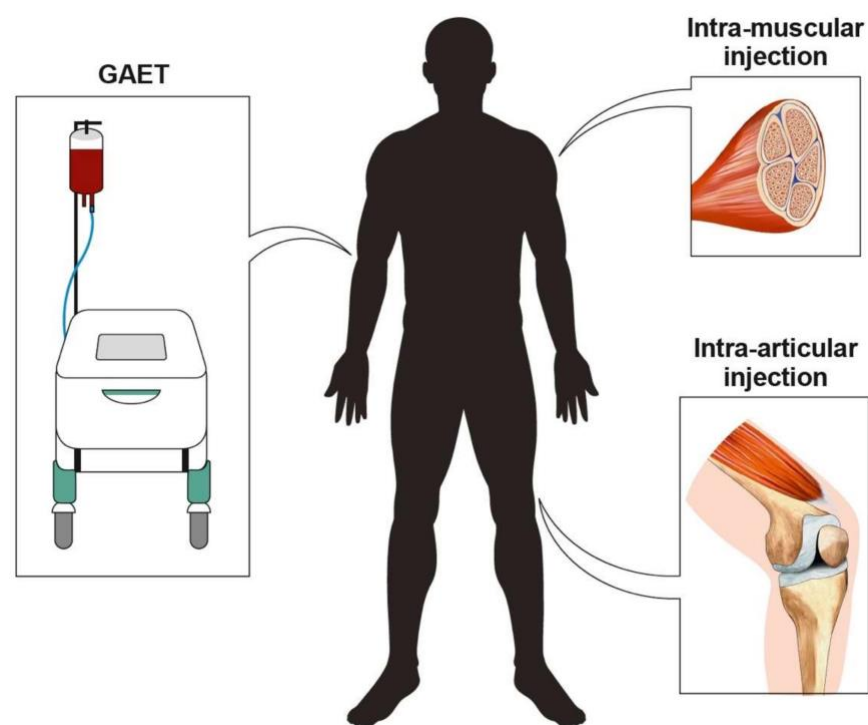


Figura 2. As principais vias de administração do ozônio na reabilitação músculo- esquelética. Além dessas, a insuflação retal e a aplicação tópica de óleo ou água ozonizados são importantes vias. Fonte: de Sire et al., 2021 (66)

Dentre as afecções que apresentam evidências que sustentam o uso de ozônio estão: complicações da diabetes mellitus e dor espinhal (21) ; tratamento de feridas crônicas (26); dor relacionada a osteoartrite (25); DTM (69,70); além de infecções

tópicas contendo vírus, bactérias e fungos como herpes zoster, abscesso e pé de atleta (20), entre outros (28).

O mecanismo de ação do ozônio na esterilização se dá por uma disruptura da parede bacteriana através da oxidação dos fosfolipídeos. Em fungos, o ozônio inibe o crescimento celular e em vírus ele causa dano no capsídeo (65). Os efeitos farmacológicos do ozônio ligados à redução do estresse oxidativo, se dão principalmente pela instabilidade de sua molécula, que reage com compostos orgânicos formando ozonídeos. Em processos degenerativos ou em condições de isquemia há um aumento do pH e os ozonídeos transformados em hidroperóxidos estáveis, são capazes de liberar oxigênio sob esta condição. Além disso, o ozônio acelera a glicólise e reage com aminoácidos essenciais, como metionina, triptofano e outros aminoácidos contendo enxofre (71). Sabe-se também que o ozônio é capaz de ativar as vias ligadas aos fatores de transcrição fator nuclear de células T ativadas e proteína 1 ativada estimulando os sistemas imunológico humoral e celular. O ozônio também reduz os processos de inflamação além de possuir atividade antioxidante; uma vez que atua no proteassoma e na cascata de inflamação por inibição do fator nuclear kappa B (NFkB) (18,27,72).

4 METODOLOGIA

O estudo consiste em uma revisão sistemática com o objetivo de responder a seguinte pergunta clínica: Qual a eficácia da OZT no tratamento do zumbido? O presente trabalho foi protocolado e registrado em 29/09/2020 sob o código CRD42020177572 no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews.*)

4.1. Critérios de Elegibilidade

Seguindo as diretrizes definidas pelo PRISMA Statement (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e o modelo PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfechos e Tipos de Estudos) os critérios de elegibilidade e os termos de busca foram desenvolvidos de forma a incluir artigos publicados sem limite de data em inglês ou espanhol. Todos os artigos que relacionavam a OZT com tratamento de zumbido foram considerados para análise, independente de informações sobre dose, via de administração, seleção da amostra ou tipo de zumbido. Não foram incluídas nesta revisão as pesquisas classificadas como relatos de caso, anais de congresso, revisão de literatura, capítulos de livros ou ensaios pré-clínicos.

4.2 Estratégia de Busca

A busca virtual foi realizada entre abril e junho de 2020 nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Web of Science, The Cochrane Library, Science Direct, Scopus, Google Scholar, Embase e LILACS. Os descritores utilizados foram (tinnitus[Title/Abstract]) AND ((ozone[Title/Abstract]) OR (ozonetherapy[Title/Abstract])). Para a pesquisa no Embase foram utilizados os termos Emtree (Embase Subject Headings) e para o LILACS os DeCS (Descritores de Ciências da Saúde). Para as demais bases citadas os termos MeSH (Medical Subject Headings) foram preferidos.

Uma vez que a busca pelos artigos que tratam do tema foi realizada, as referências foram exportadas para o programa EndNote X8¹ e, em seguida, as mesmas foram exportadas do EndNote X8 para o programa Rayyan QCRI². Dois revisores independentes leram todos os resumos e selecionaram de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, esses artigos selecionados foram lidos por todos os autores e, se identificados mais artigos a serem excluídos, seria citado o motivo da exclusão.

4.3 Risco de Viés

Para a avaliação do risco de viés dos artigos selecionados foram utilizados os questionários do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools* (JBI) (73) para estudos randomizados, quase-randomizados e série de casos (Tabela 1).

Estas listas de verificação possuem 4 opções de resposta: S para sim, N para não, D para pouco claro/duvidoso e NA para não aplicável. O cálculo desse risco, por fim, consiste no percentual de respostas S para as perguntas de cada lista de acordo com as diretrizes da JBI.

Será considerado, portanto, até 49% um alto risco de viés. De 50% a 70% moderado e acima de 70% baixo risco de viés.

¹ Disponível em: <https://endnote.com/>. [acesso em 7 Abr 2020].

² Disponível em: <https://rayyan.qcri.org/>. [acesso em 7 Abr 2020].

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No banco de dados do Rayyan QRCI foram depositados o total de 336 artigos das bases de dados pesquisadas, dos quais, após remoção de 72 duplicados, restaram 264 para leitura dos resumos pelos autores. Destes, 260 artigos foram excluídos por não atenderem os critérios de seleção pré-estabelecidos. Por fim, apenas 4 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram lidos por completo por todos os autores (Figura 3).

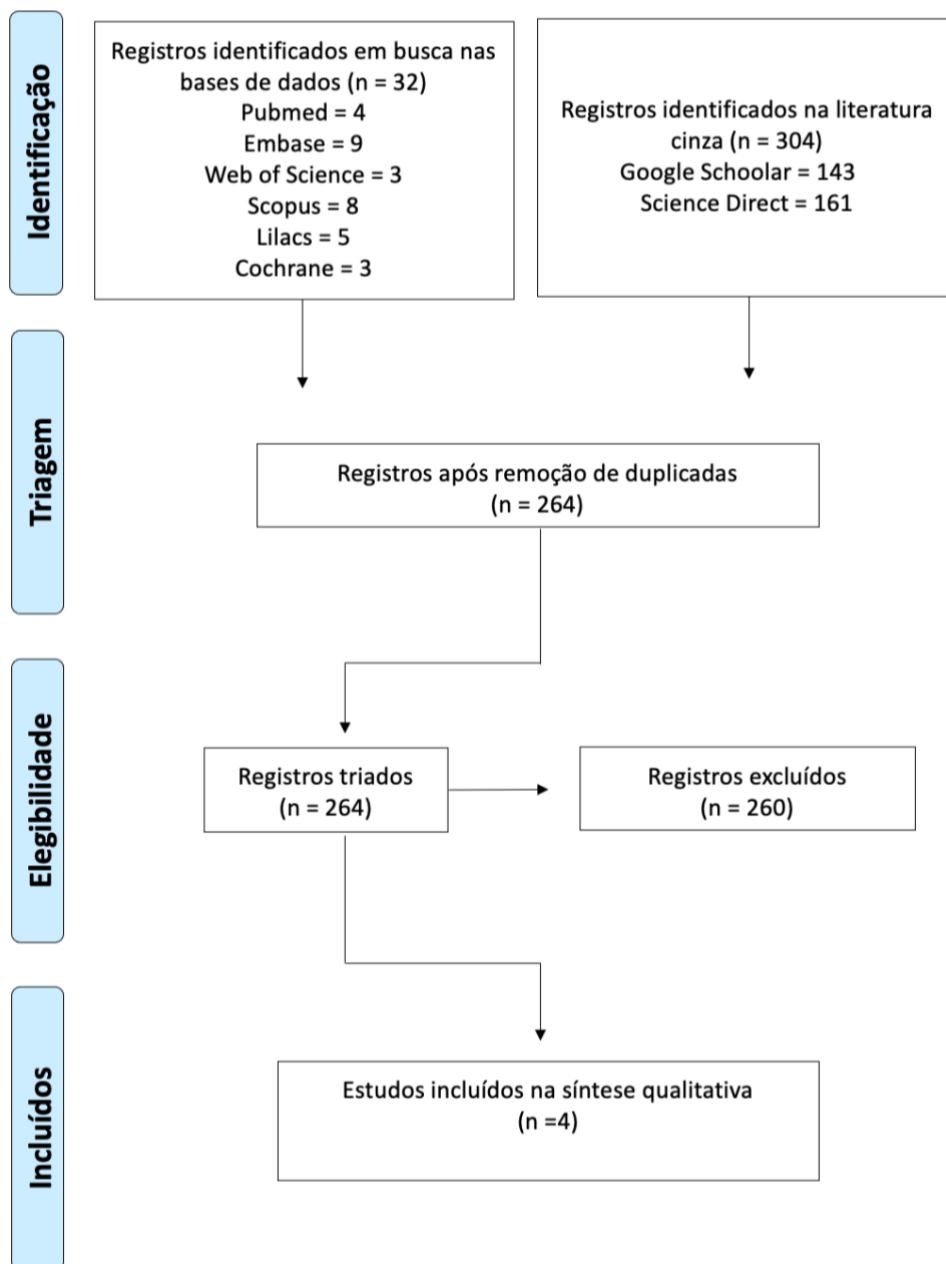


Figura 3. Diagrama de fluxo PRISMA

Hernández *et al.*(74) conduziram uma série de casos por um período de cinco anos, entre 1999 a 2003 sobre ozonoterapia em otorrinolaringologia. Acompanharam a evolução de 455 pacientes com doenças de possível causa circulatória ou vascular, sendo 189 portadores de síndromes vertiginosas, 65 com surdez neurossensorial súbita, 76 com perda auditiva e zumbido associado, 60 com otite média crônica supurada e 65 apresentavam queixa somente de zumbido. Os pacientes foram submetidos a OZT administrada via insuflação retal, com aplicação diária, de segunda a sexta-feira, por um período de três semanas. Os resultados e a evolução dos pacientes foram avaliados na consulta clínica e os pacientes tiveram desfecho classificado como “bom” quando a sintomatologia foi completamente redimida; “melhorado” quando não houve remissão completa dos sintomas, mas a melhora foi expressa pelo paciente e constatada em exame físico e audiométrico ou classificados como “igual” quando o quadro clínico não sofreu alterações.

No grupo de pacientes com relato de zumbido, em um total de 65 pacientes, 64,6% destes, reportaram uma remissão completa de suas queixas, 26,2% uma melhora média e 9,2% não apresentaram remissão da enfermidade. Nenhum destes pacientes apresentaram intolerância ou reação adversa ao ozônio.

Apesar do resultado promissor, esse estudo apresenta um alto risco de viés (tabela 1). Dentre os vieses destaca-se a ausência de grupo controle e de esclarecimento dos critérios de inclusão dos pacientes. Além disso, os autores não apresentaram análise estatística dos dados e nem fizeram o uso de questionários padronizados ou exames para avaliar a melhora do paciente, sendo o autorrelato considerado como desfecho. Entretanto, a falta de rigor científico do trabalho pode atribuir o resultado encontrado a um efeito placebo. O efeito placebo se refere a melhorias nos sintomas do paciente que estão relacionadas a sua participação em um contexto terapêutico, onde a relação paciente-terapeuta que implica um ritual terapêutico composto de uma infinidade de sinais e símbolos que são percebidos consciente e inconscientemente pelo paciente, causam uma melhora nos sintomas que não pode ser atribuída a terapia em si (75). Dessa forma, esse artigo não possui o rigor científico considerado adequado para esta síntese qualitativa e apresentou elevado risco de viés (tabela 1).

Tabela 1. Análise de risco de viés. Abreviações: S: sim; N: não; D: Duvidoso; NA: não aplicável.

CHECKLIST - SÉRIE DE CASOS	
	Hernández et. al.
<i>Havia critérios claros para inclusão na série de casos?</i>	N
<i>A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?</i>	N
<i>Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?</i>	D
<i>A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?</i>	S
<i>A série de casos teve inclusão completa de participantes?</i>	D
<i>Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?</i>	D
<i>Houve um relato claro das informações clínicas dos participantes?</i>	N
<i>Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram relatados de forma clara?</i>	D
<i>Houve um relato claro da apresentação das informações demográficas dos locais / clínica(s)?</i>	N
<i>A análise estatística foi adequada?</i>	N
Risco de viés	10%

CHECKLIST – ESTUDOS QUASI-EXPERIMENTAIS		
	Menéndez et.al.	Pawlak et. al.
<i>Está claro no estudo qual é a “causa” e qual é o “efeito” (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?</i>	S	N
<i>Os participantes foram incluídos em comparações semelhantes?</i>	N	S
<i>Os participantes foram incluídos em comparações que receberam tratamento/cuidados semelhantes, além da exposição ou intervenção de interesse?</i>	S	N
<i>Havia um grupo de controle?</i>	N	N
<i>Houve várias medidas do resultado antes e depois da intervenção/exposição?</i>	S	S
<i>O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?</i>	S	S
<i>Os resultados dos participantes foram incluídos em comparações mensuradas da mesma maneira?</i>	S	S
<i>Os resultados foram medidos de maneira confiável?</i>	S	D
<i>A análise estatística apropriada foi usada?</i>	S	S
Risco de viés	81,82%	63,64%

CHECKLIST - RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS	
	Sömmez et. al.
<i>Foi utilizada uma verdadeira randomização para atribuição dos participantes ao grupo de tratamento?</i>	S
<i>A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?</i>	S
<i>Os grupos de tratamento eram semelhantes ao início do estudo?</i>	S
<i>Os participantes eram cegos para a atribuição do tratamento?</i>	N
<i>Aqueles que administravam o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento?</i>	N
<i>Os avaliadores dos resultados estavam cegos para a atribuição do tratamento?</i>	N
<i>Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?</i>	S
<i>O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?</i>	S
<i>Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?</i>	S
<i>Os resultados foram medidos da mesma maneira para os grupos de tratamento?</i>	S
<i>Os resultados foram medidos de forma confiável?</i>	S
<i>A análise estatística foi adequada?</i>	S
<i>O desenho do estudo foi apropriado e quaisquer desvios do desenho RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram levados em consideração na condução e análise do estudo?</i>	S
Risco de viés	76,92%

A tabela 2 apresenta a metodologia dos artigos selecionados bem como seu objetivo, número amostral e desfecho.

Tabela 2. Resumo dos artigos selecionados

Características Metodológicas dos Estudos					
<i>Cidade, País/Ano</i>	<i>Autores</i>	<i>Desenho do Estudo</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Número da amostra (pacientes)</i>	<i>Desfechos</i>
Cienfuegos, Cuba 2005	Armando Figueroa Hernández, Juan M. Salomón Bacallao, Alejandro Díaz González	Série de Casos	Avaliar por 5 anos o efeito da OZT em doenças otorrinolaringo- lógicas	455 (total) 141 (zumbido)	Relatam que 64,6% dos pacientes com zumbido, reportaram uma remissão completa de suas queixas, 26,2% uma melhora média e 9,2% não remissão da enfermidade. * Nenhum dos pacientes apresentaram intolerância ou reação adversa ao ozônio.
Havana, Cuba 2012	Silvia Menéndez, Alejandro del Cerro, Tania Alvarez e Francisco Hernández	Ensaio Clínico Quasi- randomizado	Avaliar a eficácia da OZT no tratamento da Síndrome vestibulococlear periférica.	50	Relatam a melhora dos pacientes de acordo com a vertigem, perda auditiva, zumbido e nistagmo, de 90%, 80%, 65% e 100%, respectivamente. Concluem que a OZT é eficaz no tratamento da síndrome vestibulococlear periférica. *Nenhum efeito colateral foi observado.
Kayseri, Turquia 2013	Onur Sonmez, Ismail Kulahlı, Alperen Vural, Mehmet I' lhan, Mesut Aydın	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a eficácia do tratamento com ozônio e betaistina no tratamento de zumbido.	68	Ligeira melhora na acufenometria e no THI. Os autores relatam que o estudo não fornece provas suficientes para apoiar o ozônio ou a betaistina como tratamento para o zumbido. * Nenhum efeito colateral foi observado.
Bydgoszcz, Polônia 2004	Katarzyna Pawlak-Osinska, Henryk Kazmierczak, Wojciech Kazmierczak, Magdalena Szpopper	Ensaio Clínico Quasi- randomizado	Avaliar a eficácia ozônio e pulso de pressão no tratamento da doença de Ménière.	15	Os autores relatam que o estado subjetivo dos pacientes apresentou melhora e houve redução na frequência e gravidade dos zumbidos.

O estudo de Menendez *et al.* (14), avaliou a eficácia da OZT no tratamento de 50 pacientes com síndrome vestibulococlear periférica em ensaio clínico prospectivo e controlado. Sabe-se que a OZT pode aumentar a oxigenação dos tecidos, estimular o sistema de defesa antioxidante, melhorar a homeostase do cálcio, realizar modulação imunológica, além de realizar vasodilatação (27). Todos esses diferentes efeitos biológicos podem trazer benefícios nos sintomas vestibulococleares periféricos e por isso o tratamento foi preconizado nesse estudo. Todos os 50 pacientes do estudo apresentavam zumbido por pelo menos 3 meses.

O ozônio foi injetado no músculo paravertebral da região cervical C2-C3 a 2cm calculados bilateralmente da coluna vertebral. As aplicações foram feitas duas vezes por semana, durante 20 sessões. O desfecho clínico foi avaliado em relação a evolução da vertigem (por meio da avaliação do equilíbrio estático e do comportamento da marcha), nistagmo, perda auditiva e zumbido no início, após a quinta e décima sessões e ao final do tratamento. Além disso, parâmetros de estresse oxidativo foram medidos em uma amostra de 25 pacientes, no início e no final do tratamento.

A análise de melhora do zumbido foi subjetiva. Os pacientes foram questionados se o zumbido tinha alterado em relação à avaliação inicial (desaparecimento ou melhora). Mudanças na frequência do zumbido, antes contínuo para intermitente ou de grave para tons agudos foi considerado como melhora.

Obtiveram como resultado a melhora dos pacientes, de acordo com a vertigem, perda auditiva, zumbido e nistagmo, de 90%, 80%, 65% e 100%, respectivamente.

Para o zumbido, considerando a dificuldade de se conseguir um resultado positivo, o estudo considerou que a OZT foi efetiva. De fato, estudos demonstram que os tratamentos propostos para o zumbido têm baixa chance de sucesso e isso levou a uma percepção de que “não há cura para o zumbido” (40), ainda que a remissão total do zumbido tenha sido reportada em estudo com diversos portadores (76).

Além disso, os marcadores de estresse oxidativo: glutathiona reduzida (GSH), glutathiona peroxidase (GPX), catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram avaliados. TBARS reduziu significativamente e GSH, GPX e SOD que são responsáveis pela prevenção do dano oxidativo, tiveram sua atividade aumentada. A atividade de CAT aumentou

significativamente e o aumento encontrado em GPX e CAT foi o suficiente para superar a peroxidação lipídica. Sendo assim, pacientes que estavam inicialmente sob condição de estresse oxidativo sistêmico, ao final do estudo, tiveram um balanço redox alcançado.

Sönmez *et al.* (15) realizaram estudo randomizado, prospectivo e controlado no qual investigaram os efeitos do ozônio e a betaistina no zumbido em 68 pacientes. Os pacientes foram divididos em três diferentes grupos sendo: ozonioterapia, betaistina e controle. O grupo de ozônio (n=27) recebeu 10 sessões de tratamento com ozônio por auto-hemoterapia maior duas vezes por semana. Pacientes no grupo betaistina (n=26) receberam 3 meses de comprimidos de betaistina 48 mg por dia por via oral. Quinze pacientes que não aceitaram receber qualquer tratamento embora sendo elegíveis para o estudo foram acompanhados sem qualquer tratamento. Todos os pacientes foram avaliados quanto a frequência do zumbido, teste de percepção do zumbido (acufenometria) e THI após três e seis meses do início do estudo.

A frequência de zumbido não foi utilizada como critério de eficácia do tratamento uma vez que a confiabilidade dessa análise tem grande variabilidade entre os pacientes. Nos resultados de acufenometria, seis pacientes do grupo de ozônio (22%) apresentaram redução de pelo menos 15 dB, enquanto três pacientes do grupo de betaistina (11%) e quatro dos pacientes do grupo controle (26%) tiveram melhora. Este resultado não foi estatisticamente relevante.

Considerando o THI, 12 pacientes do grupo de OZT (44%), 11 pacientes do grupo betaistina (42%) e 4 pacientes do grupo controle apresentaram uma melhora do zumbido expressa em redução de pelo menos 10 pontos do THI. A análise estatística mostrou não haver diferença entre os grupos betaistina e ozônio, porém, enquanto a OZT não teve nenhum relato de reação adversa, três pacientes que receberam a terapia medicamentosa relataram piora e um paciente relatou náusea.

O estudo não forneceu provas suficientes para apoiar a OZT e a betaistina como tratamento para o zumbido, porém considerando a etiologia multifatorial do zumbido, a ozônio auto-hemoterapia e a betaistina podem ter benefício na perfusão coclear e por isso tiveram efeito benéfico limitado.

Pawlak-Osińska *et al.* (16) realizaram ensaio clínico utilizando terapias de ozônio e pulso de pressão no tratamento da doença de Ménière. O estudo contou com um total de 15 pacientes, oito homens e sete mulheres com idade entre 38 e 56 anos. Destes, 4 tinham sintomas bilaterais enquanto 11 possuíam um ouvido saudável que

foi avaliado como controle. Os pacientes apresentavam sintomas típicos da doença de Ménière como: perda auditiva neurossensorial, zumbido, vertigem e náusea, até vômito. Os tratamentos de ozônio e de pulso de pressão foram realizados simultaneamente. A concentração de ozônio na mistura de ozônio e oxigênio foi de 8 µg/L e o fluxo foi de 60 mL/min, a inalação foi realizada por 10 minutos por dia, uma vez ao dia por 10 dias. A massagem da membrana auditiva foi realizada por 10 minutos, uma vez durante o mesmo período. Duas funções auditivas do ouvido interno foram avaliadas: emissões otoacústicas (OAE) e o *Short Increment Sensitivity Index* (SISI). Ademais, uma avaliação subjetiva foi incluída: os pacientes foram questionados quanto a gravidade e a frequência dos ataques e problemas com zumbido antes da terapia e 1 mês após o fim do tratamento.

As avaliações de OAE e SISI não apresentaram qualquer diferença estatisticamente significativa ao final do tratamento, no entanto, o estado subjetivo dos pacientes apresentou melhora e houve redução na frequência e gravidade dos zumbidos. Em alguns pacientes este resultado se estendeu por dois anos. Um achado relevante é que em alguns pacientes durante 1 mês de observação adicional, não houve nenhuma manifestação dos sintomas da doença de Ménière e em quatro pacientes após o tratamento, o zumbido desapareceu completamente. O estudo não descreve nenhum efeito adverso do tratamento.

Ainda que os estudos indiquem uma melhora do zumbido após o tratamento por OZT, a literatura foi insuficiente para afirmar a eficácia do ozônio no tratamento do zumbido. Entre as principais limitações dos estudos está o fato de que o zumbido foi considerado somente um dos sintomas que poderiam melhorar com o tratamento, mas não o principal ou o único, exceto no estudo de Sönmez *et al.*(15), por isso, somente esse artigo avaliou o THI que é uma ferramenta essencial especialmente desenvolvida para avaliar os aspectos biopsicossociais associados ao zumbido, quantificar a melhora clínica e avaliar o tratamento (55). Outrossim, o baixo número amostral dos estudos (somatório de menos de 300 pacientes tratados com OZT) e o viés de seleção da amostra, já que os estudos avaliam zumbidos de origem totalmente distinta, dificultaram a diferenciação estatística, não é incomum que um estudo falhe em detectar efeitos de um tratamento, ainda que expressivos, por causa do tamanho da amostra insuficiente (77).

Ademais, os estudos não foram duplo-cego e mesmo para o estudo de Sönmez *et al.* (15), que tinha um grupo controle, somente o audiologista desconhecia o

gravidade do zumbido. As linhas entre os nós representam comparações diretas em vários ensaios, e o tamanho de cada círculo é proporcional ao tamanho da população envolvida em cada tratamento específico. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos conectados à rede. Fonte: Chen et al., 2021 (78)

Assim, a OZT representa uma alternativa terapêutica de baixo custo para o zumbido (exceto a via auto-hemoterapia maior, que é invasiva e onerosa) (15), sem efeitos colaterais reportados e com benefícios na redução do estresse oxidativo, que está associado não somente ao zumbido, mas a diversas outras patologias (15,20,30), porém as evidências científicas que suportam seu uso ainda são muito escassas e estudos clínicos randomizados são necessários para corroborar o uso dessa terapia.

6 CONCLUSÃO

A literatura atual ainda é muito insuficiente para afirmar a efetividade do ozônio no zumbido. Somente 4 estudos foram incluídos nesta revisão e não houve padronização da seleção da amostra ou da via de administração da OZT. Evidência de alto nível, como ensaios clínicos randomizados bem conduzidos, ainda são necessários para confirmação da eficácia e segurança desta terapia, porém estudos conduzidos em patologias com zumbido associado indicaram que a OZT pode ter resultados promissores aliados a poucos ou nenhum efeito adverso, porém as diferenças entre dose, via de administração e tipo de zumbido impossibilitam uma correlação de eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Palumbo, D, Joos,K , Ridder,D., Vanneste,S. (2015). The Management and Outcomes of Pharmacological Treatments for Tinnitus. *Curr Neuropharmacol*, 13(5): 692-700.
2. Teixeira, L. S., Granjeiro, R. C., Oliveira, C. A. P., Júnior, F. B. (2018). Polysomnography applied to patients with Tinnitus: A review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 22(2): 177–180.
3. Fernandes, G., Siqueira, J. T. T., Gonçalves, D. A. G., Camparis, C. M. (2014) Association between painful temporomandibular disorders, sleep bruxism and tinnitus. *Braz Oral Res* 28(1): 1–7.
4. Garcia deHombre, A. M. Painful disorder and vertigo related to the ear.(2005). Frequent referral to the ENT specialist. *An Med Interna* 22(2): 88–90.
5. Ahmad, N., Seidman, M. (2004). Tinnitus in the older adult: Epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs Aging*, 21(5): 297–305.
6. Bauer, C. A (2018) Tinnitus. *N Engl J Med* 378(13):1224–1231, 2018.
7. McCormack A., Edmondson-Jones M., Somerset S., Hall. D. (2016). A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res* 337: 70e79.
8. Shargorodsky ,J., Curhan, G.C., Farwell, W.R. 2010. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med* 123(8): 711-8.
9. Mota, A., Cavalcante, G., Monteiro, I., Oliveira, C.A., Bahmad F. (2018) Degree of tinnitus improvement with stapes surgery – a review. *Braz J Otorhinolaryngol* 84(4): 514-518.

10. Spiegel, R., Kalla, R., Mantokoudis, G., Maire, R., Mueller, H., Hoerr, R., Ihl, R. (2018). Ginkgo biloba extract EGb 761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: A meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 13: 1121–1127.
11. Wang TC, Tyler RS, Chang TY, Chen JC, Lin C der, Chung HK, et al. (2018). Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Tinnitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 127(2): 79–88.
12. Yuan, T., Yadollahpour, A., Salgado-Ramírez, J., Robles-Camarillo D, Ortega-Palacios R. (2018). Transcranial direct current stimulation for the treatment of tinnitus: A review of clinical trials and mechanisms of action. *BMC Neurosci* 19(1): 66.
13. Tavares, M.P., Bahmad, F Jr. (2021) Analysis of Gabapentin's Efficacy in Tinnitus Treatment: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 26: 34894211018921.
14. Menendez, S., Cerro, A. Del, Alvarez, T., Hernandez, F. (2012). Application of Ozone Therapy in the Vestibulocochlear Syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 7(4):321–8.
15. Sönmez, O., Külahli, I., Vural, A., Şahin, M. I., Aydın, M. (2013). The evaluation of ozone and betahistine in the treatment of tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(7):1999–2006
16. Pawlak-Osinska, K., Kazmierczak, H., Kazmierczak, W., Szpoper, M. (2004). Ozone Therapy and Pressure-Pulse Therapy in Meniere's Disease. *Int Tinnitus J* 10(1): 54–57.
17. Bocci, V., Zanardi, I., Travagli, V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*, 1(1):6.

18. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, et al. (2021). Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*, 291: 198207.
19. Bocci, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 216: 493–504.
20. Zeng, J., Lu, J. (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol* 56: 235-241.
21. Braidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi SF, et al. (2018). Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. *J of cell physiol* 233(4): 2705–2714.
22. Domb, W. C. (2014). Ozone therapy in dentistry. A brief review for physicians. *Interv neuroradiol* 20(5): 632–636.
23. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res* 8(3):103–10.
24. de Andrade RR, de Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. (2019). Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Anesthesiol*, 69(5):493–501.
25. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Hernandez-Diaz Y, Gonzalez-Castro TB, Juarez-Rojop IE, Lopez-Narvaez ML, et al. Short term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: A Meta-analysis. *PM R*, 2019.
26. Fitzpatrick, E., Holland, O. J., Vanderlelie, J. J. (2018) Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J* 15(4): 633–644.

27. Smith N, Wilson A, Gandhi J, Vatsia S, Khan S. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 7(3): 212–219.
28. Taşdöven, G.E., Derin, A. T., Yaprak, N., Özçağlar, H. Ü. (2017). The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* (4): 457–463.
29. Wen, Q., Liu, D., Wang, X., Zhang, Y., Fang, S., Qiu, X. et al.(2021). A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int Wound J* 10.1111/iwj.13687
30. Haider HF, Hoare DJ, Ribeiro SF, Ribeiro D, Caria H, Trigueiros N, et al. (2021). Evidence for biological markers of tinnitus: A systematic review. *In: Prog in Brain Res* ISSN 0079-6123 Elsevier, 262: 345–398.
31. Celik, M., Koyuncu, İ. A. (2018). Comprehensive Study of Oxidative Stress in Tinnitus Patients. *Indian J Otolaryngol* 70(4): 521–526.
32. Cima RFF, Mazurek B, Haider H, Kikidis D, Lapira A, Noreña A, et al. (2019). A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* 67(1): 10–42.
33. Ekinci, A., Kamasak, K. (2020). Evaluation of serum prolidase enzyme activity and oxidative stress in patients with tinnitus. *Braz. J. Otorhinolaryngol* 86(4): 405–410.
34. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42737-ministerio-da-saude-inclui-10-novas-praticas-integrativas-no-sus>>. Acesso em: 15 abr. 2020.

35. Riera, R., Braga, V.L., Rocha, L.P.S., Bernardo, D.D., Andrade, L.A.F., Hsu, J.C. *et al.* (2018). What do cochrane systematic reviews say about new practices on integrative medicine? *Sao Paulo Med J* 136(3): 251–261.
36. Pawlak-Osińska K, Kaźmierczak H, Marzec M, Kupczyk D, Bilski R, Mikołajewska E, *et al.* (2018). Assessment of the state of the natural antioxidant barrier of a body in patients complaining about the presence of Tinnitus. *Oxid Med Cell Longev* 28: 1439575
37. Baguley, D., McFerran, D, Hall, D. (2013). Tinnitus. *Lancet* 382:1600–07, 2013.
38. Michiels, S., Sanchez, T.G., Oron, Y., Gilles, A., Haider, H.F., Erlandsson, S. *et al.* (2018). Diagnostic Criteria for Somatosensory Tinnitus: A Delphi Process and Face-to-Face Meeting to Establish Consensus. *Trends Hear* 22: 1-10.
39. Liu, G.S., Boursiquot, B.C., Blevins, N.H., Vaisbuch, Y. (2019). Systematic Review of Temporal Bone-Resurfacing Techniques for Pulsatile Tinnitus Associated with Vascular Wall Anomalies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 160(5):749-761.
40. Simoes, J. P., Daoud, E. Shabbir, M., Amanat, S., Assouly, K. Biswas, R. *et al.* (2021) Multidisciplinary Tinnitus Research: Challenges and Future Directions From the Perspective of Early Stage. *Front Aging Neurosci* 11;13:647285
41. Vanneste, S., De Ridder, D. (2016). Deafferentation-based pathophysiological differences in phantom sound: tinnitus with and without hearing loss. *Neuroimage* 129: 80–94.
42. Schmidt, S. A., Akrofi, K., Carpenter-Thompson, J. R., Husain, F. T. (2013). Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss. *PLoS ONE* 8: e76488.

43. Travell J. (1960). Temporomandibular joint pain referred from muscles of the head and neck. *J Prost Dent* 1;10(4):745–63.
44. Pinchoff, R. J., Burkard, R. F., Salvi, R. J., Coad, M.L., Lockwood, A.H. (1998). Modulation of tinnitus by voluntary jaw movements. *Am J Otol* 19(6):785-9.
45. Hiller, W., Janca, A., Burke, K. C. (1997). Association between tinnitus and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 43(6): 613–624.
46. Levine, R. A. (1999). Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol* 20(6): 351–362.
47. Sanchez, T.G., Rocha, C.B. (2011). Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: review article. *Clinics* 66(6): 1089-1094.
48. Langguth, B., Elgoyhen, A. B., Cederroth, C.R. (2019). Therapeutic Approaches to the Treatment of Tinnitus. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 59: 3.1-3.23.
49. Vielsmeier, V., Kleinjung, T., Strutz, J., Burgers, R., Kreuzer, P.M., Langguth, B. (2011). Tinnitus with Temporomandibular Joint Disorders: A Specific Entity of Tinnitus Patients? *Otolaryngol Head Neck Surg* 145(5):748-52.
50. Björne, A. (2007). Assessment of temporomandibular and cervical spine disorders in tinnitus patients. *Prog Brain Res* 166:215–219
51. Oliveira, C.A., Bezerra, R.L. , Araújo, M.F., Almeida, V.F. (1997) Menière's syndrome and migraine: incidence in one family. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106(10 Pt 1):823-9.
52. Oliveira, C.A., Ferrari, I., Messias, C.I. (2002) Occurrence of familial Meniere's syndrome and migraine in Brasília. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111(3 Pt 1):229-36.
53. Ragab, A., Shereef, E., Behiry, E. Zalat, S., Noaman, M. (2009). Randomised, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 123(1):54-60.

54. Elias T.G.A., Monsanto R.D.C., do Amaral J.B., Oyama L.M., Maza P.K., Penido N.O.(2021). Evaluation of Oxidative-Stress Pathway and Recovery of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 25(3):e428-e432.
55. Ferreira, P. É. A. F., Cunha, F., Onishi, E. T., Branco-Barreiro, F.C.A., Ganança, F.F. (2005). Tinnitus handicap inventory: cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese. *Pro Fono* 17(3).
56. Newman,C.W., Sandridge, S.A.,Jacobsont, G.P. (1998). Psychometric Adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for Evaluating Treatment Outcome. *J Am Acad Audiol* 9(2): 153-160.
57. McCombe A, Baguley D, Coles R, McKenna L, McKinney C, Windle-Taylor P. (2001). Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 25(5): 388-93.
58. Nascimento, I. P., Almeida, A.A., Diniz,J. , Martins, M.L., Freitas,T.M.M.W.C., Rosa, M.R.D.(2019). Tinnitus evaluation: relation among pitch matching and loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory. *Braz J Otorhinolaryngol* 85: 611-6.
59. Ledesma, A.L.L., Leite Rodrigues, D., Monteiro de Castro Silva, I., Oliveira, C.A., Bahmad, F. Jr. (2021). The effect of caffeine on tinnitus: Randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial. *PLoS ONE* 16(9): e0256275.
60. Viana, L.P., Tavares, A.A.A.C., Brugiolo, P.G., Carvalho, M.B., Raposo, R.B., Baraky, R. (2013). Effect of acupuncture on the quality of life of workers with tinnitus exposed to noise: a pilot trial. *Rev Bras Med Trab* 11(2): 53-9.
61. Adamchic, I., Langguth,B., Hauptmann,C.,Tassa, A.P. (2012). Psychometric Evaluation of Visual Analog Scale for the Assessment of Chronic Tinnitus. *Am J Audiol* 21: 215–225.

62. Claire, L.S., Stothart, G., Mckenna, L, Rogers, P.J. (2010). Caffeine abstinence: an ineffective and potentially distressing tinnitus therapy. *Int J Audiol* 49(1): 24-29.
63. Langguth B., Kreuzer P.M., Kleinjung, T., De Ridder, D. (2013). Tinnitus: Causes and clinical management. *The Lancet Neurology* 12: 920–930.
64. Plaza-Manzano, G., Delgado-De-La-Serna, P., Díaz-Arribas, M.J., Rodrigues-De-Souza, D.P., Fernández-de-Las-Peñas, C., Albuquerque-Sendín, F. (2021). Influence of Clinical, Physical, Psychological, and Psychophysical Variables on Treatment Outcomes in Somatic Tinnitus Associated With Temporomandibular Pain: Evidence From a Randomized Clinical Trial. *Pain Pract*, 21(1) 8-17.
65. Elvis, A. M., Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2(1): 66-70.
66. de Sire A, Agostini F, Lippi L, Mangone M, Marchese S, Cisari C, et al. (2021). Oxygen–ozone therapy in the rehabilitation field: State of the art on mechanisms of action, safety and effectiveness in patients with musculoskeletal disorders. *Biomolecules* 11: 356.
67. Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O. S., Fahmy, Z. (2016). Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Sci Eng* 38(5):322-345.
68. Zhuang, Z.G., Lu, L.J., Peng, B.G., Ma, K., Cai, Z.Y., Fu, Z.J., et al. (2021). Expert consensus of Chinese Association for the Study of Pain on the application of ozone therapy in pain medicine. *World J Clin Cases* 9(9): 2037–2046.
69. Daif, E. T.(2012). Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol* 113(6).

70. Méndez-Pérez, I., Cerro-Montesino, A., Cámbara-Peña, R., Martínez-Godínez, J., Menéndez-Cepero, S. (2010). Ozonoterapia sistémica e intra-articular en la artritis de la articulación temporomandibular por artritis reumatoide. *Rev CENIC Cienc Biol* 41(3):169–72.
71. di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. (2019). The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci* 20 (3): 634.
72. Galiè, M., Costanzo, M., Nodari, A., Boschi, F., Calderan, L., Mannucci, S. et al. (2018). Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. *Free Rad Biol Med* 124: 114–121.
73. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 Edition. The Systematic Review of Prevalence and Incidence Data. Disponível em: <<https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Prevalence-and-Incidence-Data.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
74. Hernández, A.F. Bacallao, J.M.S., González, A.D. (2005). Ozone therapy on Otorhinolaryngology. A five-year study. *Revista Científica Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos Medisur* 3 (3): 53–57.
75. Morral, A., Urrutia, G., Bonfill, X. (2017). Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Med Clin (Barc)* 149 (1): 26-31.
76. Sanchez, T. G., Valim, C. C. A., Schlee, W. (2021). Long-lasting total remission of tinnitus: A systematic collection of cases. *In: Prog in Brain Res* ISSN 0079-6123, Elsevier, 260: 269–282.
77. Wang, X., Ji, X. (2020). Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest* 158(1): S12-S20.
78. Chen J.J, Chen Y,W,, Zeng B.Y., Hung, C.M., Zeng, B.S., Stubbs, B., et al. (2021). Efficacy of pharmacologic treatment in tinnitus patients without specific or

treatable origin: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinical Medicine* 39: 101080.