



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Antioxidant therapy in the elderly with tinnitus^{☆,☆☆}

José Fernando Polanski^{a,b,*}, Alexandra Dezani Soares^a,
Oswaldo Laércio de Mendonça Cruz^{a,c}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^c Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de dezembro de 2014; aceito em 27 de abril de 2015

KEYWORDS

Tinnitus;
Antioxidants;
Aged

Abstract

Introduction: Several approaches have been tried for the treatment of tinnitus, from cognitive-behavioral therapies and sound enrichment to medication. In this context, antioxidants, widely used in numerous areas of medicine, appear to represent a promising approach for the control of this symptom, which often is poorly controlled.

Objective: To evaluate the effects of antioxidant therapy for tinnitus in a group of elderly patients.

Methods: Prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The sample consisted of 58 subjects aged 60 years or older, with a complaint of tinnitus associated with sensorineural hearing loss. These individuals completed the Tinnitus Handicap Inventory (THI) questionnaire before and after six months of therapy. The treatment regimens were: *Ginkgo biloba* dry extract (120 mg/day), α -lipoic acid (60 mg/day) + vitamin C (600 mg/day), papaverine hydrochloride (100 mg/day) + vitamin E (400 mg/day), and placebo.

Results: There was no statistically significant difference between THI by degree ($p = 0.441$) and by score ($p = 0.848$) before and after treatment.

Conclusion: There was no benefit from the use of antioxidant agents for tinnitus in this sample.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.016>

[☆] Como citar este artigo: Polanski JF, Soares AD, de Mendonça Cruz OL. Antioxidant therapy in the elderly with tinnitus. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:269-74.

^{☆☆} Instituição: Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: jfpolanski@gmail.com (J.F. Polanski).

PALAVRAS-CHAVE

Zumbido;
Antioxidantes;
Idoso

Efeito da terapia com antioxidantes sobre o zumbido em idosos**Resumo**

Introdução: Uma série de abordagens terapêuticas tem sido empregada no tratamento do zumbido, desde terapias cognitivo-comportamentais e de enriquecimento sonoro até terapias medicamentosas. Nesse contexto, os agentes antioxidantes, amplamente utilizados em diversas áreas da medicina, parecem representar uma perspectiva promissora para o controle desse sintoma, que muitas vezes tem um controle clínico insatisfatório.

Objetivo: Avaliar os efeitos da terapia com agentes antioxidantes sobre o zumbido em um grupo de pacientes idosos.

Método: Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. A amostra composta de 58 indivíduos com 60 anos ou mais, com queixa clínica de zumbido associado à perda auditiva, do tipo neurosensorial, em graus variados. Esses indivíduos foram submetidos ao questionário THI (*Tinnitus Handicap Inventory*) antes e após 6 meses de uso da medicação. Os esquemas terapêuticos foram os seguintes: extrato seco de *Ginkgo biloba* (120 mg/dia), ácido α -lipóico (60 mg/dia) + vitamina C (600 mg/dia), cloridrato de papaverina (100 mg/dia) + vitamina E (400 mg/dia) e placebo.

Resultados: O THI após o tratamento foi estatisticamente igual ao THI antes do tratamento, tanto em graus ($p = 0,441$) quanto em escores ($p = 0,848$).

Conclusão: Não se verificou benefício estatisticamente significativo com o uso de agentes antioxidantes para o zumbido dos indivíduos avaliados.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O zumbido, cuja prevalência pode ser estimada em aproximadamente 10% da população adulta, tem repercussão e impacto na qualidade de vida dos acometidos de maneira variada, que vão desde uma percepção leve, sem desconforto, até o comprometimento extremo da qualidade de vida.¹

Para aqueles cujo zumbido apresenta repercussão clínica significativa, uma série de abordagens terapêuticas tem sido empregadas e descritas, desde as terapias cognitivo-comportamentais e de enriquecimento sonoro até as medicamentosas. Algumas pesquisas demonstram resultados favoráveis, enquanto outras não apontam benefícios.² Quanto aos tratamentos medicamentosos, várias substâncias já foram e têm sido usadas e testadas. Dentre elas, os antioxidantes têm se mostrado como uma perspectiva aparentemente promissora.² Os antioxidantes englobam uma série variada de substâncias que têm como função primordial a neutralização e depuração dos radicais livres, radicais esses que, por sua configuração molecular, acabam sendo tóxicos e lesivos às células e tecidos. Com relação ao sistema auditivo, a ação dos radicais livres sobre fisiologia coclear já foi demonstrada experimentalmente.³⁻⁶ No caso das afecções auditivas, agentes antioxidantes foram usados na surdez súbita, na prevenção da ototoxicidade e do trauma acústico agudo,^{7,8} e também na abordagem da presbiacusia, algumas vezes com resultados controversos.^{9,10} No zumbido, provavelmente a substância mais usada e estudada até hoje tenha sido o *Ginkgo biloba*, um antioxidante fitoterápico. Associações de antioxidantes, vitaminas e fosfolípidos, administrados a pacientes com diagnóstico de zumbido idiopático, demonstraram alívio do

zumbido e diminuição do nível sérico dos radicais livres num estudo de série de casos.¹¹

Dessa maneira, os autores decidiram testar, num estudo clínico controlado, os efeitos dos agentes antioxidantes sobre o zumbido em um grupo de pacientes idosos.

Método

O projeto de pesquisa foi submetido ao comitê de ética em pesquisa institucional e aprovado sob o número CEP 0723/10.

A pesquisa foi registrada na plataforma de Ensaios Clínicos Internacionais da Organização Mundial de Saúde, no seguinte endereço: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=ACTRN12610000667011>.

A amostra era composta de 58 indivíduos com 60 anos ou mais, masculinos e femininos, com queixa clínica de zumbido associado à perda auditiva do tipo neurosensorial, de graus variados, confirmados por exame audiométrico prévio. Esses indivíduos foram submetidos ao questionário THI (*Tinnitus Handicap Inventory*)¹² antes e após o uso da medicação. O THI é uma escala de graduação do desconforto causado pelo zumbido, com perguntas relacionadas aos prejuízos e incômodos cotidianos atribuídos ao sintoma, definindo-se um valor numérico diferente para cada resposta afirmativa, negativa ou concordância parcial. O somatório final (escore) é enquadrado em uma graduação (grau) de um (ligeiro, somente percebido em ambientes silenciosos) a cinco (catastrófico). Da seleção da amostra foram excluídos indivíduos com alergia sabida a qualquer uma das substâncias a serem testadas ou que tinham contra-indicações clínicas ao uso das mesmas. Pacientes usuários de an-

ticoagulantes ou coagulopatas, e também diabéticos, não foram incluídos na amostra.

Todos os indivíduos participantes tiveram seu histórico clínico detalhado por meio de entrevista e anotado. Questionou-se e foram relatadas informações sobre o tempo de perda auditiva, uso ou não de aparelho auditivo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, cardiopatia, doenças da tireoide e osteoartropatias e também hiperplasia prostática benigna, entre os homens. Questionou-se também sobre possíveis exposições a ambientes ruidosos ou substâncias ototóxicas, ou seja, risco auditivo exógeno. Além disso, foi realizado exame otorrinolaringológico completo com ênfase na otoscopia.

Os pacientes, que foram medicados por um período de seis meses, foram alocados em quatro grupos diferentes e receberam, em grupo, um dos seguintes esquemas terapêuticos: extrato seco de Ginkgo biloba (120 mg/dia), ácido α -lipoico (60 mg/dia) em associação com vitamina C (600 mg/dia), cloridrato de papaverina (100 mg/dia) em associação com vitamina E (400 mg/dia) e placebo (pílulas de amido). As substâncias não foram identificadas nominalmente nos frascos em que foram acondicionadas, mas sim com símbolos definidos por um indivíduo externo à pesquisa, como forma de cegamento dos pesquisadores e pacientes. Foram utilizados os recursos disponíveis no endereço <http://www.randomization.com> para distribuição dos indivíduos e randomização.

Os testes estatísticos utilizados na análise foram o teste de Qui-quadrado de Pearson, teste Exato de Fisher ou sua extensão e análise de variância com medidas repetidas paramétrica e não paramétrica. Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância α igual a 5%.

Resultados

Os dados epidemiológicos gerais da amostra se encontram na tabela 1.

Os dados clínicos gerais mais significativos da amostra se encontram na tabela 2.

A tabela 3 traz a distribuição do THI em grau para os indivíduos com queixa de zumbido, nos diferentes grupos, nos momentos antes e depois do tratamento (tabela 3).

A tabela 4 traz a distribuição do THI em escore para os indivíduos com queixa de zumbido, nos diferentes grupos, nos momentos antes e depois do tratamento.

Após análise estatística, concluiu-se que o THI antes do tratamento foi estatisticamente igual ao THI depois do tratamento, tanto em graus ($p = 0,441$) quanto em escore ($p = 0,848$). Além disso, os resultados inferenciais revelaram que os quatro grupos de tratamento eram estatisticamente iguais, tanto no THI expresso em graus ($p = 0,663$), quanto no THI expresso em escore ($p = 0,715$).

Discussão

Uma série de agentes antioxidantes tem sido estudada e demonstra efeitos positivos nas mais variadas condições clínicas.¹³⁻¹⁵ Neste estudo, a opção pelas substâncias selecionadas foi baseada nas evidências e descrições da literatura tanto em pesquisas clínicas como experimentais, e também na sua disponibilidade em nosso meio. Sucintamente, podemos des-

Tabela 1 Distribuição do perfil dos indivíduos com zumbido

Gênero		
Masculino	26	44,8%
Feminino	32	55,2%
Idade (anos)		
Média		72,6
Mediana		73,0
Mínimo		60,0
Máximo		89,0
Desvio padrão		6,6
Escolaridade		
Analfabeto	1	1,7%
Alfabetizado	7	12,1%
Ensino fundamental	38	65,5%
Ensino médio	10	17,2%
Ensino superior	2	3,4%
Ocupação profissional		
Aposentado	49	84,5%
Desempregado	1	1,7%
Sim	8	13,8%
Hábito de fumar		
Não	53	91,4%
Sim	5	8,6%
Hábito de consumir bebida alcoólica		
Não	50	86,2%
Sim	8	13,8%
Número de medicações		
Nenhuma	4	6,9%
1	17	29,3%
2	17	29,3%
3	8	13,8%
4	6	10,3%
5	3	5,2%
6	2	3,4%
7	1	1,7%

crever a Ginkgo biloba como sendo um fitoterápico cujos grupos farmacológicos ativos presentes são os flavonoides, com ação vasodilatadora e antioxidante, e as terpenolactonas, que agem como antiagregantes plaquetários.¹⁶ O ácido α -lipoico inicialmente fez parte do complexo B de vitaminas, porém, atualmente, não é mais considerado uma vitamina, pois há indícios de que pode ser sintetizado pelo organismo humano. Apresenta efeito antioxidante, além de um efeito de redução oxidativa de outros antioxidantes.¹⁴ A vitamina E é uma vitamina essencial e lipossolúvel, cuja principal função se relaciona com a estabilidade lipídica das membranas celulares contra radicais livres de oxigênio. Apresenta também um efeito modulador do crescimento celular em resposta ao estresse oxidativo, daí seu efeito positivo na aterosclerose e em algumas neoplasias.¹⁷ A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel essencial para a biossíntese de colágeno, da l-carnitina e para a conversão de dopamina em no-

Tabela 2 Distribuição da presença de algumas comorbidades referidas pelos indivíduos com zumbido

<i>Uso de aparelho auditivo</i>		
Não	55	94,8%
Sim	3	5,2%
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>		
Não	20	34,5%
Sim	38	65,5%
<i>Dislipidemia</i>		
Não	49	84,5%
Sim	9	15,5%
<i>Cardiopatias</i>		
Não	58	100,0%
Sim	-	-
<i>Hipotireoidismo</i>		
Não	49	84,5%
Sim	9	15,5%
<i>Osteoporose</i>		
Não	49	84,5%
Sim	9	15,5%
<i>Artropatia</i>		
Não	52	89,7%
Sim	6	10,3%
<i>Hiperplasia prostática benigna (entre os homens)</i>		
Não	22	84,6%
Sim	4	15,4%
<i>Outras comorbidades</i>		
Não	38	65,5%
Sim	20	34,5%
<i>Tempo da perda auditiva (anos)</i>		
Média	6,7	
Mediana	5,0	
Mínimo	1,0	
Máximo	25,0	
Desvio padrão	4,9	
<i>Risco auditivo (exposição a ruído ocupacional e ototóxicos)</i>		
Não	52	89,7%
Sim	6	10,3%
<i>Otosopia</i>		
Sem particularidades	57	98,3%
Timpanosclerose bilateral	1	1,7%

repinefrina, além de melhorar a absorção de ferro. Em condições fisiológicas atua também como um potente agente antioxidante.¹⁸ O cloridrato de papaverina é um alcaloide sintético que apresenta efeito protetor tecidual correlato aos antioxidantes por promover o relaxamento não específico da musculatura lisa, levando à vasodilatação.¹⁹ Os antioxidantes agem sinergicamente com outros agentes ou de maneira isolada, atuando de maneiras diversas, seja protegendo membranas celulares, seja eliminando radicais livres de oxigênio.^{4,6}

As afecções do aparelho auditivo são condições complexas que envolvem uma série de fenômenos físicos, diferentes tecidos e diferentes topografias da via auditiva. O zumbido parece se dever a alguma atividade neural anômala, no trajeto desde a cóclea até o córtex auditivo.²⁰ Há consenso na literatura de que ao menos parte das alterações encontradas ao longo da via auditiva e relacionadas aos sintomas auditivos parecem estar relacionadas a alterações bioquímicas, inflamações e lesões induzidas por radicais livres.⁸

A principal causa de zumbido é a lesão de células sensoriais auditivas da cóclea, associado ou não a lesão de estruturas do sistema auditivo central, por mecanismos etiopatogênicos diversos.²¹ No entanto, pacientes com audição normal também podem ter queixa de zumbido, bem como pacientes com perda auditiva podem não apresentar zumbido. A amostra desse estudo foi totalmente composta por indivíduos com zumbido e perda auditiva neurossensorial.

Com relação à amostra envolvida no estudo, foram excluídos indivíduos usuários de anticoagulantes pela possibilidade de hemorragias quando associados ao Ginkgo biloba, que tem efeito antiagregante plaquetário. Outro grupo excluído foi o dos diabéticos, pela possibilidade de desequilíbrio glicêmico se associado ao ácido α -lipoico.¹⁴ Os grupos, tendo em vista a nossa intenção de testar diversas substâncias num grupo populacional bastante definido, apresentaram um número de indivíduos relativamente restrito, mas adequados metodologicamente à pesquisa e à sua avaliação estatística.

As substâncias utilizadas foram processadas em farmácia de manipulação, já que as combinações utilizadas não são comercialmente disponíveis. Isso também foi importante no processo de cegamento, já que as substâncias foram acondicionadas em cápsulas e em frascos idênticos, mas identificados por símbolos diversos, de forma que não pudessem ser identificadas pelos sujeitos da pesquisa e nem pelos pesquisadores. O responsável pela manipulação tinha ciência dessa informação. As doses das substâncias utilizadas foram baseadas no que a literatura recomenda como dose efetiva e clinicamente segura. No presente estudo não houve ocorrência de efeitos colaterais ou adversos com o uso das substâncias durante o tempo e nas doses empregadas. Além disso, conforme o levantamento bibliográfico e farmacológico prévio ao início da pesquisa, as associações de substâncias propostas no estudo não tiveram relato ou informação que indicasse que, uma vez associadas, poderiam demonstrar interação de diminuição ou de soma dos seus efeitos. Isso foi corroborado pelos resultados apresentados, uma vez que não houve modificação do sintoma pesquisado após o tratamento.

Os efeitos da terapia com antioxidantes sobre o zumbido foram avaliados através do questionário THI,¹² validado e amplamente usado para se avaliar a influência do zumbido na qualidade de vida dos indivíduos testados. Como descrito anteriormente, não foi observado efeito das associações de antioxidantes sobre o zumbido dos indivíduos testados nesta amostra, pelo período de seis meses. Algumas publicações indicam que a utilização de vitaminas do grupo B poderia ser benéfica no controle do zumbido. Entretanto, nenhum ensaio clínico controlado comprovou essa hipótese.²² Com relação ao Ginkgo biloba no tratamento do zumbido, uma revisão sistemática que avaliou pesquisas com o uso dessa substância na sua apresentação EGb 761 demonstrou eficácia quando comparado ao placebo.²³ Outra revisão de 2013, do grupo Cochrane, não demonstrou eficácia do Ginkgo biloba, sem

Tabela 3 Distribuição do THI (*Tinnitus Handicap Inventory*) em grau dos indivíduos com queixa de zumbido, dos grupos placebo (P), Ginkgo biloba 120 (GB), ácido α -lipoico 60 mais vitamina C 600 (AA+VC) e cloridrato de papaverina 100 mais vitamina E 400 (PP+VE), nos momentos antes e depois do tratamento

	P		GB		AA+VC		PP+VE	
THI grau - antes								
1	7	53,8%	3	25,0%	3	23,1%	4	26,7%
2	2	15,4%	5	41,7%	5	38,5%	8	53,3%
3	1	7,7%	3	25,0%	1	7,7%	1	6,7%
4	3	23,1%	-	-	4	30,8%	1	6,7%
5	-	-	1	8,3%	-	-	1	6,7%
Total	13	100,0%	12	100,0%	13	100,0%	15	100,0%
THI grau - depois								
1	7	53,8%	3	25,0%	4	30,8%	4	26,7%
2	3	23,1%	5	41,7%	5	38,5%	6	40,0%
3	1	7,7%	1	8,3%	-	-	3	20,0%
4	2	15,4%	2	16,7%	4	30,8%	1	6,7%
5	-	-	1	8,3%	-	-	1	6,7%
Total	13	100,0%	12	100,0%	13	100,0%	15	100,0%

Tabela 4 Distribuição do THI (*Tinnitus Handicap Inventory*) em escore dos indivíduos com queixa de zumbido, dos grupos placebo (P), Ginkgo biloba 120 (GB), ácido α -lipoico 60 mais vitamina C 600 (AA+VC) e cloridrato de papaverina 100 mais vitamina E 400 (PP+VE), nos momentos antes e depois do tratamento

	P	GB	AA+VC	PP+VE
<i>THI escore - antes</i>				
N	13	12	13	15
Média	28,2	32,8	38,8	28,0
Mediana	14,0	29,0	32,0	24,0
Mínimo-máximo	2-72	12-80	4-76	2-96
Desvio padrão	25,1	19,9	24,7	23,8
<i>THI escore - depois</i>				
N	13	12	13	15
Média	24,2	34,8	32,5	30,4
Mediana	14,0	24,0	24,0	24,0
Mínimo-máximo	0-64	6-80	0-72	2-96
Desvio padrão	23,1	24,7	25,5	25,0

Teste de Qui-quadrado de Pearson ($p = 0,848$) (THI antes e THI depois do tratamento, em *escore*).

distinção da forma de obtenção do extrato da planta, no tratamento do zumbido.²⁴ Na presente pesquisa foi utilizado extrato seco e manipulado de Ginkgo biloba.

Os achados deste estudo também corroboram recente recomendação internacional contrária à prescrição de suplementos vitamínicos e dietéticos para o tratamento de pacientes com zumbido persistente e clinicamente relevante.²⁵

Conclusão

No intervalo de tempo avaliado, não se verificou benefício estatisticamente significativo com o uso de agentes antioxidantes sobre o zumbido dos indivíduos avaliados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Davis A, El Rafaie A. Epidemiology of tinnitus. Em: Tyler RS, editor. Tinnitus handbook. San Diego: Thomson Learning; 2000. p.1-23.
2. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet. 2013;382:1600-7.
3. Clerici WJ, Yang L. Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function. Hear Res. 1996;101:14-22.

4. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope*. 2000;110:727-38.
5. Jacono AA, Hu B, Kopke RD, Henderson D, Van De Water TR, Steinman HM. Changes in cochlear antioxidant enzyme activity after sound conditioning and noise exposure in the chinchilla. *Hear Res*. 1998;117:31-8.
6. Heman-Ackah SE, Juhn SK, Huang TC, Wiedmann TS. A combination antioxidant therapy prevents age-related hearing loss in C57BL/6 mice. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:429-34.
7. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003;24:572-5.
8. Haase GM, Prasad KN, Cole WC, Baggett-Strehlau JM, Wyatt SE. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders: concept, rationale, and evidence. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:55-61.
9. Takumida M, Anniko M. Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:36-44.
10. Polanski JF, Cruz OL. Evaluation of antioxidant treatment in presbycusis: prospective, placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Laryngol Otol*. 2013;127:134-41.
11. Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes. *Arch Med Res*. 2007;38:456-9.
12. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:143-8.
13. Byers T, Bowman B. Vitamin E supplements and coronary heart disease. *Nutr Rev*. 1993;51:333-6.
14. Bilska A, Wlodek L. Lipoic acid - the drug of the future? *Pharma-col Rep*. 2005;57:570-7.
15. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci*. 2008;73:14-9.
16. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;64:465-72.
17. Meydani M. Vitamin E. *Lancet*. 1995;345:170-5.
18. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr*. 2007;137:171-84.
19. Mathis JM, Jensen ME, Dion JE. Technical considerations on intra-arterial papaverine hydrochloride for cerebral vasospasm. *Neuroradiology*. 1997;39:90-8.
20. Eggermont J. Pathophysiology of tinnitus. *Prog Brain Res*. 2007;166:19-35.
21. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BE, Klein R, Nieto FJ, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam off spring study. *Int J Audiol*. 2011;50:313-20.
22. Seidman MD, Standring RT, Dornhoffer JL. Tinnitus: current understanding and contemporary management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18:363-8.
23. Von Boetticher A. *Ginkgo biloba* extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:441-7.
24. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. *Ginkgo biloba* for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD003852.
25. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:1-40.