



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Abordagem terapêutica na surdez súbita neurossensorial idiopática

Emanuela Sampaio Maldonado Costa Mendes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Natércia Martins Silvestre

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

À minha orientadora, a otorrinolaringologista Natércia Martins Silvestre, pela dedicação e auxílio prestado na elaboração deste trabalho.

À minha família de sangue e do coração, pelo apoio e motivação em todos os momentos!

Resumo

A surdez súbita neurosensorial idiopática é caracterizada por uma sensação de diminuição auditiva abrupta (instaurada em menos de 72 horas) que, quando mensurada através de audiograma, corresponde a uma perda de 30 ou mais decibéis em pelo menos 3 frequências consecutivas.

Até ao momento, a patofisiologia da surdez súbita neurosensorial idiopática não é conhecida apesar de várias teorias etiológicas terem vindo a ser apontadas, nomeadamente alterações vasculares, roturas membranares, agentes infecciosos e autoimunidade. Atendendo às diferentes etiologias apresentadas, o tratamento desta patologia também se apresenta sob controvérsia, sendo vários os agentes terapêuticos propostos com o objetivo final de recuperar a audição do paciente.

A corticoterapia sistémica é habitualmente considerada como terapêutica inicial no tratamento da surdez súbita neurosensorial idiopática, apesar de estudos mais recentes não comprovarem a sua total eficácia. A corticoterapia intratimpânica tem vindo a ser igualmente utilizada, tanto como terapêutica inicial isolada como combinada com corticoterapia sistémica, no entanto, é enquanto terapêutica de resgate que os resultados obtidos se têm mostrado mais consistentes, demonstrando um efeito claramente benéfico na recuperação auditiva dos pacientes. Mais recentemente, a oxigenoterapia hiperbárica tem apresentado resultados promissores quer como terapêutica inicial quer como terapêutica de resgate no tratamento da surdez súbita neurosensorial idiopática. Apesar dos resultados apresentados até ao momento, são necessários estudos com amostras populacionais maiores e metodologicamente melhor *standardizados* garantindo assim uma maior validade científica e aplicação clínica.

Com o seguinte trabalho, e após revisão bibliográfica cuidada, pretende-se realizar uma apresentação holística sobre o tema da surdez súbita neurosensorial idiopática dando, no entanto, maior ênfase às diferentes abordagens terapêuticas defendidas atualmente no tratamento desta patologia.

Palavras-chave:

Surdez súbita neurosensorial idiopática; corticoterapia sistémica; corticoterapia intratimpânica; oxigenoterapia hiperbárica; tratamento.

Abstract

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is characterized by an abrupt (established in less than 72 hours) hearing loss that, when measured by audiogram, corresponds to a loss of 30 or more decibels in at least 3 consecutive frequencies.

To date, the pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss is unknown, and several etiological theories have been pointed over time, namely vascular changes, membrane ruptures, infectious agents and autoimmunity. Given the different etiologies proposed, idiopathic sudden sensorineural hearing loss treatment also presents itself under controversy, and different therapeutic agents are currently presented, always aiming at the patient's auditory recovery.

Systemic corticosteroids are usually considered as initial therapy in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, although more recent studies do not prove their full efficacy. Intratympanic corticosteroid therapy has also been used, both as initial therapy alone and combined with systemic corticosteroids, however it is as salvage therapy that the results obtained have been shown to be more consistent, demonstrating a clearly beneficial effect on auditory recovery of patients. More recently, hyperbaric oxygen therapy has shown promising results both as initial therapy and as salvage therapy in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Despite the results presented so far, studies with larger population samples and methodologically better standardization are required, thus guaranteeing greater scientific validity and clinical application.

With the following work, and after a careful bibliographical review, a holistic presentation on the idiopathic sudden sensorineural hearing loss theme is planned, giving greater emphasis to the different therapeutic approaches currently advocated in the treatment of this pathology.

Keywords

Sudden idiopathic sensorineural deafness; systemic corticosteroid therapy; intratympanic corticosteroid therapy; hyperbaric oxygen therapy; treatment.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo e palavras-chave	v
Abstract and keywords	vii
Índice	ix
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xiii
Abreviaturas	xv
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Epidemiologia	5
4. Etiologia e fisiopatologia	7
4.1 Teoria etiológica do compromisso vascular	7
4.2 Teoria etiológica da ruptura das membranas cocleares e fístula perilinfática	8
4.3 Teoria etiológica da autoimunidade	8
4.4 Teoria etiológica de infecção viral	10
5. Diagnóstico	13
5.1 Avaliação inicial	13
5.2 Avaliação em otorrinolaringologia	14
5.3 Exames complementares para diagnóstico diferencial	16
5.3.1 Ressonância magnética nuclear crânio-encefálica e de ouvido	16
5.3.2 Provas analíticas	16
6. Prognóstico	19
7. Abordagem terapêutica	21
7.1 Corticoterapia sistêmica	21
7.2 Corticoterapia intratimpânica	23
7.2.1 Corticoterapia intratimpânica inicial	23
7.2.2 Corticoterapia intratimpânica de resgate	25
7.3 Combinação de corticóides sistêmicos e intratimpânicos	26
7.4 Oxigenoterapia hiperbárica	28
7.4.1 Oxigenoterapia hiperbárica inicial	28
7.4.2 Oxigenoterapia hiperbárica de resgate	29
7.5 Antivíricos	31
7.6 Vasodilatadores	31
8. Conclusão	33
9. Referências Bibliográficas	35

Índice de figuras

Figura 1 - Anatomia microscópica da cóclea _____	8
Figura 2 - Distribuição de células do sistema imunitário no OI _____	9
Figura 3 - Mecanismos de lesão no OI por reações imunes II-IV _____	9
Figura 4 - Teste de Weber _____	13
Figura 5 - Teste de Rinne _____	14
Figura 6 - Audiogramas ilustrativos de paciente com SSNI _____	15
Figura 7 - Fluxograma diagnóstico de SSN _____	15

Índice de tabelas

Tabela 1 - Graus de hipoacúsia segundo a Organização Mundial de Saúde _____	14
Tabela 2 - Causas conhecidas de SSN _____	17
Tabela 3 - Critérios de recuperação de Siegel _____	19
Tabela 4 - Critérios de recuperação de Furuhashi _____	20
Tabela 5 - Critérios de recuperação auditiva da AAO-HNS _____	20
Tabela 6 - Sumário das considerações sobre OH da AAO-HNS _____	29

Abreviaturas

AAO-HNS - *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*

ATA - Atmosfera absoluta

CIT- Corticoterapia intratimpânica

CS - Corticoterapia sistémica

CSEV - Corticoterapia sistémica endovenosa

CSO - Corticoterapia sistémica oral

ECR - Estudo controlado randomizado

EV - Endovenosa

IT - Intratimpânico

OI - Ouvido interno

OH - Oxigenoterapia hiperbárica

PTA - *Pure tone average*

RMN - Ressonância magnética nuclear

RSL - Revisão sistemática da literatura

SEORL-CCC - *Sociedade Española de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*

SSN - Surdez súbita neurosensorial

SSNI - Surdez súbita neurosensorial idiopática

WRS - *Word recognition score*

1. Introdução

A surdez súbita é definida como uma sensação subjetiva de diminuição da audição que ocorre durante um período de até 72 horas, podendo acometer um ou ambos os ouvidos. A surdez súbita neurosensorial (SSN) é um subtipo de surdez súbita que, por definição, deverá preencher os seguintes critérios:

- perda auditiva de origem neurosensorial;
- exame audiométrico evidenciando perda de 30 ou mais dB em pelo menos 3 frequências consecutivas (1).

Uma grande variedade de fatores pode originar surdez súbita, no entanto apenas uma pequena percentagem dos casos apresenta uma etiologia identificável, sendo os restantes classificados como idiopáticos (1). Para os casos considerados como idiopáticos têm vindo a ser avançadas diversas hipóteses etiológicas desde infeções virais, alterações vasculares, rutura das membranas cocleares e autoimunidade (2).

Segundo uma meta-análise realizada por Chau *et al.*, as causas de surdez súbita mais frequentemente identificadas são infecciosas (13%), seguidas de causas otológicas (5%), traumáticas (4%), vasculares ou hematológicas (3%), neoplásicas (2%) e outras causas (2%), permanecendo 71% dos casos sem causa atribuível (idiopáticos) (3).

Contrariamente ao que vinha a ser postulado com base em estudos mais antigos, a recuperação espontânea da surdez súbita neurosensorial idiopática (SSNI) ocorre em cerca de 35 a 39% dos acometidos por esta condição, reforçando ainda mais a necessidade de tratamento desta patologia (4,5).

Classicamente, considerava-se que a incidência desta patologia se situava entre os 5 e os 20 casos por 100.000 indivíduos/ano (6) no entanto, estudos mais recentes apontam para incidências superiores, na ordem dos 160 a 400 casos por 100.000 indivíduos/ano (7). Apesar de indivíduos de todas as faixas etárias poderem vir a sofrer de SSNI, esta é mais frequente entre os 50 e os 60 anos, sendo igualmente prevalente em homens e mulheres (8-10).

A perda auditiva sofrida é sobretudo unilateral, sendo bilateral em apenas 2% dos casos reportados. Em 80% dos casos a primeira manifestação da doença é uma sensação de bloqueio ou plenitude auricular (1). Muitos pacientes referem que a perda auditiva é notada quando acordam ou quando tentam fazer uso do ouvido afetado. Alguns pacientes referem ainda que a perda é súbita mas estável, enquanto outros relatam uma perda progressiva da audição, podendo esta afetar qualquer gama de frequências (3).

Os sintomas que normalmente acompanham a perda auditiva são acufenos (41% a 90%) e vertigens (29% a 56%) (9,11).

Uma vez que se mantém a dúvida relativamente à etiologia e fisiopatologia da SSNI, o tratamento desta permanece controverso. Até ao momento, as modalidades de tratamento da SSNI baseiam-se em um ou mais dos seguintes: corticoterapia sistémica (CS), corticoterapia intratimpânica (CIT), oxigenoterapia hiperbárica (OH), antivíricos e substâncias vasoativas ou vasodilatadoras (12-14).

Este trabalho tem como objetivo apresentar a SSNI analisando a sua epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico e, de forma mais aprofundada, rever quais as modalidades terapêuticas utilizadas atualmente bem como a sua eficácia no tratamento da patologia.

2. Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada em diferentes bases de dados nomeadamente *PubMed*, *ResearchGate* e *MEDLINE Complete* entre agosto de 2018 e dezembro de 2018, tendo sido utilizados os termos: surdez súbita neurossensorial idiopática, corticoterapia sistêmica, corticoterapia intratimpânica, oxigenoterapia hiperbárica e tratamento.

Foram incluídos artigos em português, espanhol e inglês sem qualquer limitação temporal.

Numa primeira fase, os artigos foram selecionados com base na leitura do título e resumo dos mesmos. Posteriormente foi analisado o tipo de estudo efetuado, tendo sido dada especial atenção a estudos controlados randomizados (ECR), bem como revisões sistemáticas da literatura (RSL) e meta-análises onde os ECR fossem incluídos. Também foi considerada a data de publicação tendo sido selecionados, sempre que possível, os estudos mais recentes.

Após processo de análise minuciosa de todos os materiais considerados relevantes para o tema, foi possível elaborar o seguinte trabalho.

3.Epidemiologia

De forma a definir de maneira adequada a epidemiologia de uma qualquer patologia, é necessário conhecer os critérios que permitem fazer o diagnóstico da doença em questão. No entanto, a definição de SSNI não é consensual o que limita o seu estudo epidemiológico (15,16). Adicionalmente, trata-se de uma patologia pouco divulgada e com uma taxa de recuperação espontânea relativamente alta o que dificulta ainda mais a aquisição de dados fidedignos de incidência e prevalência (17,18).

Estimava-se que a incidência de surdez súbita nos países industrializados fosse de 5 a 20 casos por 100.000 indivíduos/ano (6). Atualmente, estudos mais recentes indicam que a incidência poderá ser mais elevada nomeadamente de 160 casos por 100.000 indivíduos/ano (7) ou mesmo 400 casos por 100.000 indivíduos/ano (19).

No Japão, segundo estudos publicados no ano de 2017, a incidência é de 60,9 casos por 100.000 habitantes/ano (20). Por sua vez, nos EUA a incidência por ano é de cerca de 27 casos por 100.000 habitantes, aumentando para 77 casos por 100.000 habitantes quando consideramos pessoas com mais de 65 anos de idade (21).

Em teoria, indivíduos de todas as faixas etárias podem vir a sofrer de SSNI, no entanto, esta é mais frequente entre os 50 e os 60 anos, tendo igual prevalência em ambos os géneros (8-10).

4. Etiologia e fisiopatologia

Uma surdez do tipo neurossensorial, pressupõe a existência de alterações ao nível do ouvido interno (OI) ou das vias auditivas retrococleares (22).

Várias hipóteses fisiopatológicas têm vindo a ser propostas ao longo do tempo na tentativa de elucidar a SSNI, sendo as principais teorias relacionadas com o compromisso vascular, com a rutura das membranas cocleares, com autoimunidade e com infeções virais (2,3,23).

4.1 Teoria etiológica do compromisso vascular

A cóclea é suprida por uma artéria terminal e única, o ramo coclear da artéria labiríntica, derivando esta maioritariamente da artéria cerebelosa antero-inferior (24), tornando-se assim compreensível a suscetibilidade vascular deste órgão a eventos isquémicos.

Entre as várias causas vasculares, estas podem ser intravasculares, normalmente relacionadas com alterações qualitativas e/ou quantitativas das células sanguíneas, ou da parede do vaso como é o caso de arterites e espasmos vasculares (23). Estas alterações poderão originar diferentes quadros, tais como oclusão total/parcial do vaso ou diminuição do aporte sanguíneo.

Sabe-se que a oclusão total/parcial do vaso cursa com graus distintos de fibrose e calcificação coclear, achado este que não é comumente encontrado em pacientes com SSNI, quer em estudos de imagem, quer em estudos *post mortem* (17,25,26), pelo que a hipótese oclusiva perde relevo enquanto possível etiologia.

A diminuição do aporte sanguíneo relaciona-se com a hiperviscosidade sanguínea sendo esta a teoria mais aceite, dentro das teorias de compromisso vascular (23,26), uma vez que consegue de forma mais consistente explicar as características clínicas da SSNI.

A viscosidade sanguínea é dependente do hematócrito, da viscosidade plasmática, da agregação eritrocitária e da capacidade de deformação dos eritrócitos. Considera-se que a redução da capacidade de deformação eritrocitária possa estar relacionada com alterações vasculares nos pequenos vasos e conseqüentemente com a SSNI, uma vez que explica a perda auditiva súbita, bem como a recuperação dos limiares tonais, quando tal ocorre (27). A redução da capacidade de deformação eritrocitária pode sofrer alterações sob condições clínicas crónicas tais como doença renal crónica, diabetes *mellitus* e doenças hematológicas, entre outras, sendo de igual forma influenciada por quadros agudos nomeadamente infeções (23).

Apesar da sugestividade de que a hiperviscosidade sanguínea poderá estar na génese da SSNI por diminuição do aporte sanguíneo aos capilares da estria vascular com conseqüente isquémia, não existe de momento comprovação absoluta desta teoria (23).

4.2 Teoria etiológica da rutura das membranas cocleares e fístula perilinfática

Em 1968, Simmons propôs que um trauma coclear com rutura da membrana de Reissner poderia ser o fator patofisiológico envolvido na SSNI. Nos seus estudos, Simmons apresenta vários pacientes que conseguem identificar claramente o início da sua hipoacusia, referindo que esta foi imediatamente precedida por uma sensação de “estalido”, ocorrendo durante períodos de atividade física intensa (28). Em 1971, Goodhill propôs uma hipótese semelhante à defendida por Simmons, estando esta relacionada com o surgimento de uma fístula perilinfática que levaria à perda auditiva (29).

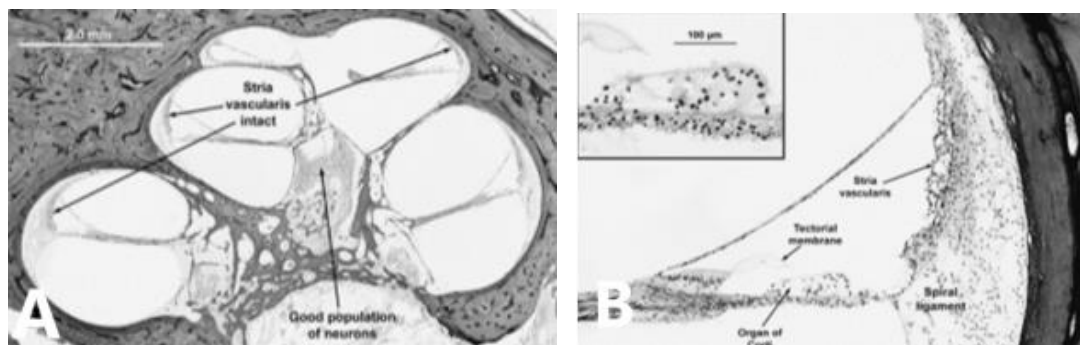


Figura 1 - (A) Imagem microscópica da secção médio modiolar da cóclea com estrutura normal. (B) Pormenor da rampa média mostrando órgão de Corti, membrana tectorial, ligamento espiral, estria vascular, membrana de Reissner e a inervação dendrítica. Adaptado de (25).

No entanto, a maioria dos indivíduos que se apresentam com quadro de SSNI não relacionam as suas queixas com manobras que elevem a pressão intracraniana ou traumatismos, nem com sensação de “estalido” imediatamente antes do início da hipoacusia (17). Concomitantemente, os resultados histopatológicos obtidos durante estudos *post mortem* não suportam a hipótese de rutura da membrana ou fístula perilinfática da janela oval ou redonda como causa de SSNI (Figura 1) (25).

4.3 Teoria etiológica da autoimunidade

Apesar da parca compreensão do mecanismo de patogénese do sistema imune no OI, estudos em humanos e em modelos animais identificaram alguns fatores envolvidos na surdez súbita autoimune (30). Sabe-se que a resposta imune do OI recai em citocinas, nomeadamente interleucina-1 β (fibroblastos do ligamento espiral), interleucina-2 e fator de necrose tumoral α (células imunes inatas do saco endolinfático), sendo que algumas células inflamatórias apresentam também um papel relevante, incluindo as células da microglia, linfócitos T e leucócitos (Figura 2) (30).

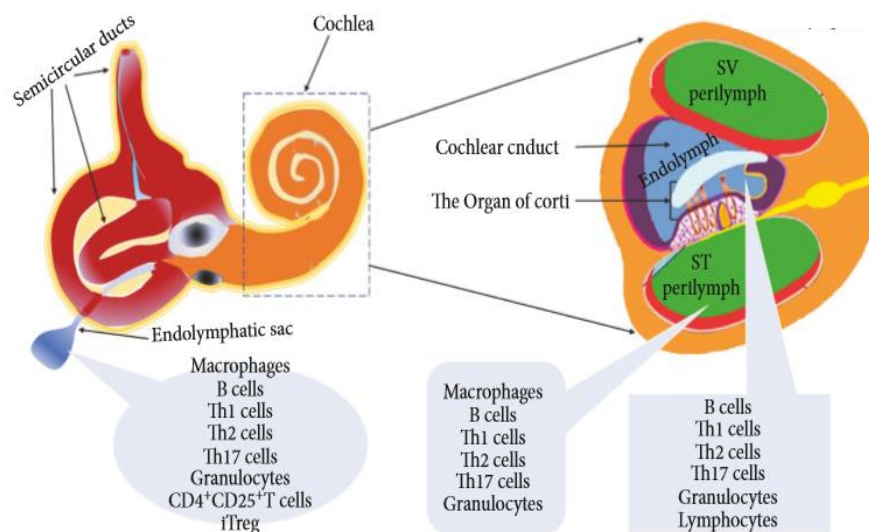


Figura 2 - Distribuição de células do sistema imunitário no OI. SV: rampa vestibular; ST: rampa timpânica. Adaptado de (31)

Em geral, as respostas imunes são mediadas humoral e celularmente podendo ser classificadas de I a IV. A resposta de tipo I (hipersensibilidade imediata) é causada pela interação antígeno-anticorpo IgE presente na membrana celular, resultando na liberação de histamina e serotonina. As reações do tipo II (citotóxicas) são mediadas por IgG ou IgM que se ligam ao antígeno na superfície da célula “estranha”, levando à destruição desta por células *natural killers*, fagócitos ou complemento. Reações do tipo III (complexos imunes) dão origem a depósitos de complexo antígeno-anticorpo nos capilares ou tecidos, que ativam o complemento ou levam ao recrutamento de leucócitos. As reações do tipo IV (reações de hipersensibilidade tardia) são mediadas por linfócitos T. Presume-se que o dano provocado no OI esteja relacionado com reações dos tipos II ao IV, excluindo a reação do tipo imediato (I) (Figura 3) (31).

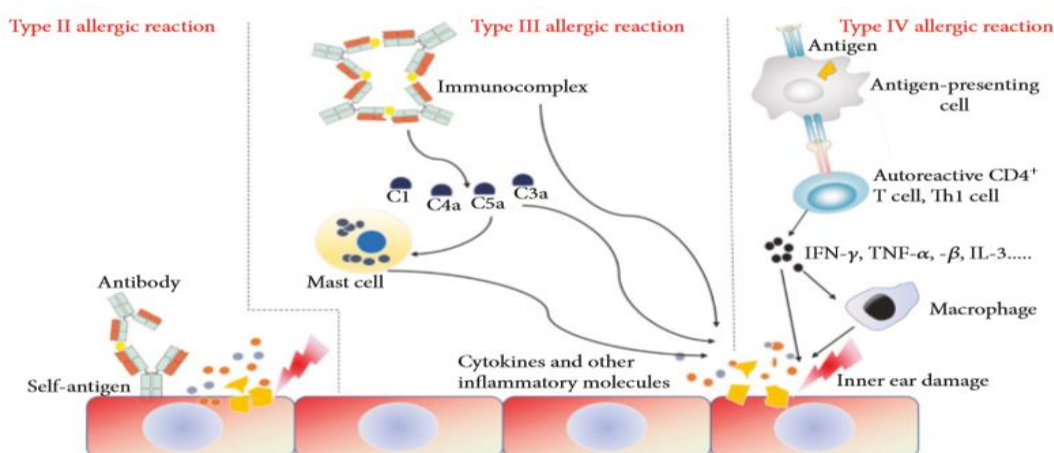


Figura 3 - Mecanismos de lesão no OI por reações imunes II-IV. Adaptado de (31)

Em pacientes com SSN, análises de anticorpos no OI revelaram IgG contra proteínas específicas do OI, nomeadamente coclina, tectorina- β e a proteína não específica HSP-70. No caso específico da SSNI comprovou-se que os anticorpos anti-coclina são mais prevalentes que os anti-tectorina- β (30). Conclui-se assim que, pelo menos alguns casos de SSNI, são originados por reações de hipersensibilidade do tipo II.

Muitos pacientes com doenças autoimunes sistêmicas apresentam também episódios de surdez súbita, sendo que muitas destas patologias sistêmicas cursam com reações de hipersensibilidade do tipo III, com deposição de imunocomplexos nos tecidos. A esclerose múltipla e a artrite reumatóide são patologias autoimunes sistêmicas associadas a surdez súbita, nas quais se formam imunocomplexos circulantes que se depositam no tecido vascular do OI (30).

Estudos realizados em modelos animais demonstraram que, semanas após a imunização com proteínas específicas do OI, ocorreu uma perda auditiva acompanhada da ativação de células Th1-like CD4⁺ (30). De igual forma, estudos realizados por Xia *et al.* demonstram que há um aumento da proporção de células T CD4⁺ e uma diminuição da função das células T reguladoras CD4⁺/CD5⁺ em pacientes com surdez neurosensorial autoimune (32). Torna-se assim claro que podem ocorrer danos no OI mediados por células T, relacionados com patologias autoimunes (30).

Alguns estudos anatomopatológicos, bem como as taxas de recuperação espontânea e a resposta ao tratamento com corticóides apoiam esta teoria, no entanto nem todos os pacientes com SSNI apresentam alterações imunológicas e a evolução clínica nem sempre é compatível com patologia autoimune (33).

4.4 Teoria etiológica de infecção viral

Ao longo do tempo, foram propostos diversos mecanismos de forma a explicar a surdez súbita originada por infecção viral. A infecção viral poderá ser direta e ocorrer por invasão dos fluídos ou dos tecidos moles da cóclea, originando uma cocleíte, ou por invasão do nervo coclear, originando uma neurite. Presume-se que o vírus alcance o OI pela via hematogénica, embora também possa ocorrer disseminação através do líquido cefalorraquidiano ou através do ouvido médio. Um outro mecanismo diz respeito à reativação de vírus latentes nos neurónios cocleares, resultando em neurites ou cocleítes (34).

Sabe-se que vírus relacionados com doenças como rubéola, sarampo e parotidite podem originar surdez súbita. No entanto, com o advento da vacinação, enquanto a incidência destas patologias diminuiu, o mesmo não ocorreu com a incidência da SSNI, suportando o argumento de que estes vírus não são a causa da maioria dos casos de SSNI (34).

Por outro lado, vírus da família *Herpesviridae* foram propostos como possíveis causadores de SSNI. Esta família inclui herpes simplex 1 e 2, vírus varicela zoster, citomegalovírus, vírus Epstein Barr e herpes vírus humano 6, 7 e 8. Estes vírus, uma vez adquiridos, permanecem de forma latente no organismo, sendo a maioria dos adultos seropositiva para estes agentes (34).

Outros vírus, tais como adenovírus e arenavírus, foram propostos como possíveis agentes etiológicos da SSNI, tendo em conta a anamnese e as serologias (34).

Existem algumas evidências que suportam a hipótese viral, nomeadamente a associação entre o início da hipoacusia e infeções do trato respiratório superior, e a similaridade entre os achados histopatológicos em ossos temporais de pacientes com SSNI e aqueles encontrados em pacientes com surdez devido a parotidite ou rubéola (22)

Contudo, existem vários contrapontos que devem ser ponderados, tais como a ausência de indícios de infecção viral direta nos tecidos do OI (nunca foi possível isolar um agente vírico no labirinto), não havendo evidência de alterações citopatológicas típicas, nem identificação de antígenos virais específicos. Concomitantemente, sabe-se que a inoculação direta de vírus patogénicos no OI em estudos com modelos animais não apresenta reprodução clínica nem histopatológica do que ocorre em humanos com SSNI (25).

5. Diagnóstico

Perante a suspeita clínica de surdez súbita, torna-se necessário confirmar o diagnóstico de forma a instituir o tratamento mais apropriado.

Uma avaliação inicial deverá ser realizada cuidadosamente, com o objetivo de descartar formas crônicas de hipoacusia bem como surdez de origem condutiva. Após confirmação de uma SSN torna-se premente investigar possíveis causas que necessitem de tratamento dirigido.

5.1 Avaliação inicial

Após a obtenção da história clínica e levantada a suspeita de surdez súbita, torna-se necessário realizar o exame físico com avaliação neurológica sumária, bem como otoscopia e acumetria. O exame físico tem como principal objetivo descartar possíveis causas vasculares que possam cursar com surdez súbita, como por exemplo, um acidente vascular cerebral no território da artéria cerebelosa antero-inferior (35). A otoscopia deverá ser normal em ambos os ouvidos, sendo que, sempre que se encontrem objetos ou no caso de haver um rolhão de cerúmen, estes deverão ser removidos, sendo questionado o paciente relativamente à normalização da audição após este procedimento (35). Por sua vez a acumetria deverá revelar um padrão neurossensorial com Rinne positivo no ouvido afetado e Weber que lateraliza para o ouvido normal (35,36). Estas duas provas têm como objetivo descartar a existência de uma surdez de condução relacionada com alterações no canal auditivo externo ou no ouvido médio (Figuras 4 e 5).

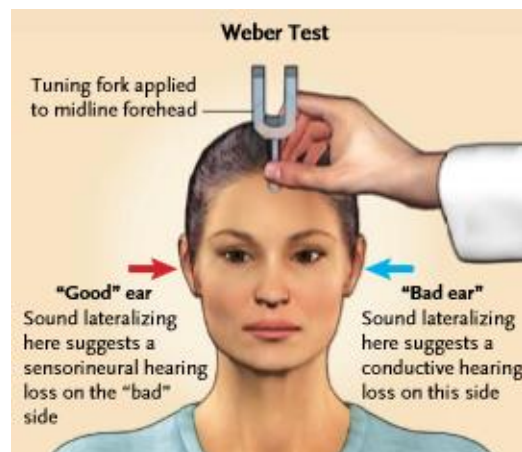


Figura 4 - Teste de Weber. Adaptado de (36)

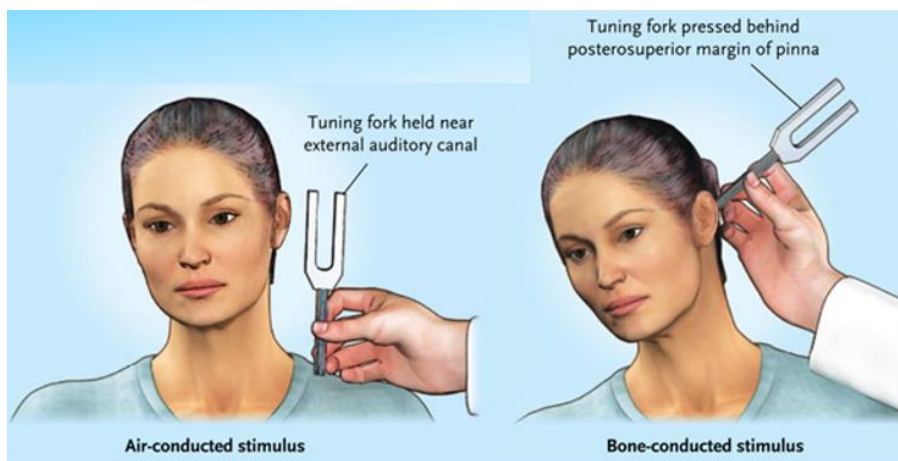


Figura 5 - Teste de Rinne. Adaptado de (36)

5.2 Avaliação em otorrinolaringologia

Após confirmação da anamnese, otoscopia e acumetria, são necessárias provas audiológicas para o diagnóstico de uma SSN.

Com o auxílio da audiometria tonal é possível avaliar qual o limiar auditivo do indivíduo conseguindo-se assim caracterizar o seu grau de hipoacúsia bem como as frequências mais afetadas (Tabela 1). No caso de uma SSNI, esta perda auditiva deve ser de pelo menos 30 dB em 3 ou mais frequências consecutivas (Figura 6) (35). A audiometria vocal também deverá ser realizada, determinando o *word recognition score* (WRS), de forma a obter uma melhor caracterização dos défices funcionais existentes (1,35).

Graus de hipoacúsia	PTA 0.5 a 4 kHz
Audição normal	0 - 25 dB
Hipoacúsia ligeira	26 - 40 dB
Hipoacúsia moderada	41 - 60 dB
Hipoacúsia severa	61 - 80 dB
Hipoacúsia profunda	≥ 81 dB

Tabela 1 - Graus de hipoacúsia segundo a Organização Mundial de Saúde. PTA - *Pure tone average*
Adaptado de (37)

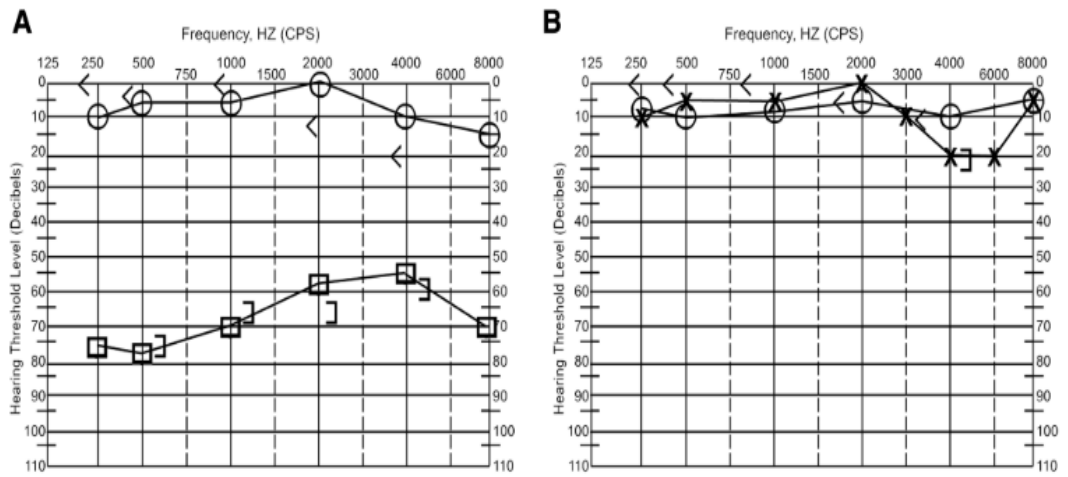


Figura 6 - (A) Audiograma de paciente com SSNI - perda neurossensorial de mais de 30 dB em mais de 3 frequências consecutivas no ouvido esquerdo; B - Audiograma do mesmo paciente após 2 semanas de tratamento com prednisona 1 mg/kg revelando recuperação completa. < - via óssea ouvido direito; O - via aérea ouvido direito; J - via óssea ouvido esquerdo; X - via aérea ouvido esquerdo sem mascaramento □ - via aérea ouvido esquerdo com mascaramento; Adaptado de (17)

Através destas provas e da história clínica fornecida pelo doente obtemos o diagnóstico de SSN (Figura 7). Para além da sua importância para o diagnóstico, a audiometria também é de extrema importância para o seguimento do paciente durante e após o processo terapêutico (35,36).

Outras provas audiológicas como potenciais evocados auditivos, otoemissões acústicas e provas vestibulares são consideradas opcionais, podendo ter interesse para o prognóstico (35).

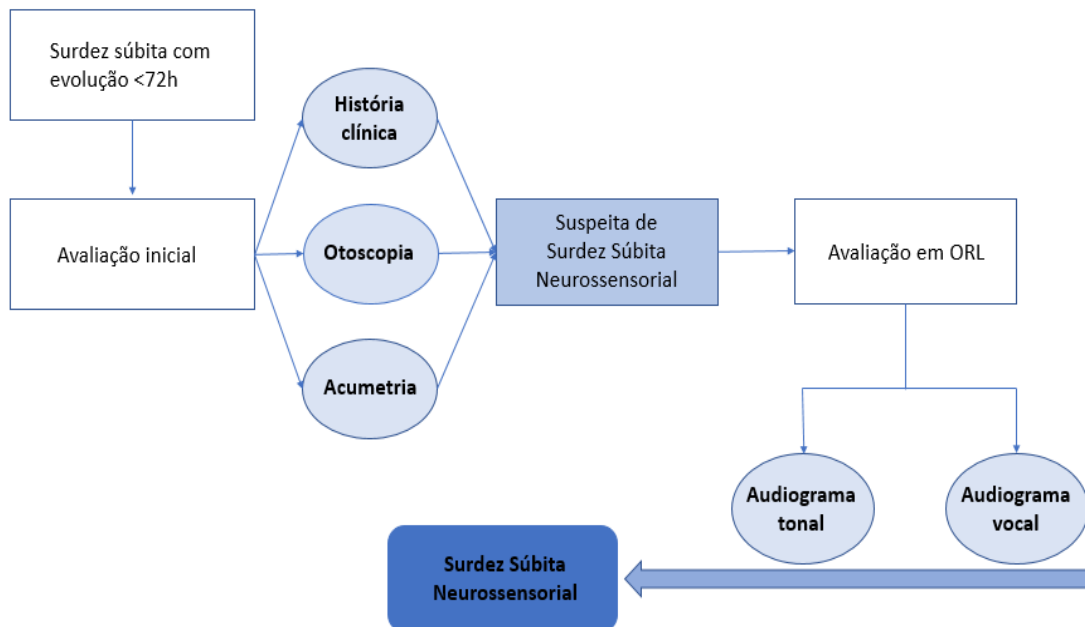


Figura 7 - Fluxograma diagnóstico de SSN. ORL - Otorrinolaringologia

5.3 Exames complementares para diagnóstico diferencial

De forma a obter o diagnóstico de SSNI torna-se necessário excluir todas as possíveis causas conhecidas de SSN (Tabela 2) sendo útil recorrer a outros meios complementares de diagnóstico (35,36,38) nomeadamente:

5.3.1 Ressonância magnética nuclear crânio-encefálica e de ouvido

Existem algumas discrepâncias relativamente às recomendações da ressonância magnética nuclear (RMN) crânio-encefálica e de ouvido como meio complementar de diagnóstico no estudo da SSN. Enquanto alguns estudos recomendam a realização de RMN em todos os casos de SSN (16,35,36,39), outros apresentam a RMN como recurso apenas quando os audiogramas de *follow-up* ou os potenciais evocados do tronco encefálico apresentam alterações persistentemente (1). A RMN assume especial importância quando há suspeita de uma possível causa subjacente de SSN, nomeadamente patologia retrocolear (mais frequentemente um schwannoma vestibular) (16,35,36,39), mas atualmente, também tem apresentado interesse na pesquisa da fisiopatologia da SSNI (35)

5.3.2 Provas analíticas

A *American Academy Of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (AAO-HNS), bem como outros autores, recomenda a não realização de provas analíticas por rotina, uma vez que estas podem apresentar resultados falsos-positivos levando a investigações desnecessárias, com o consequente aumento de custos bem como desgaste físico e emocional acrescido quer para o paciente quer para o clínico (1,16,17). Por outro lado, a *Sociedade Española de Otorrinolaringología y Cirurgia de Cabeza y Cuello* (SEORL-CCC) recomenda a realização das seguintes provas analíticas de forma a descartar causas bioquímicas, hematológicas, metabólicas, autoimunes ou infecciosas de SSN:

- Hemograma com velocidade de sedimentação;
- Bioquímica elementar;
- Hemostase e fibrinogénio;
- Anticorpos antinucleares;
- Serologia de sífilis.

De igual forma, o estudo analítico poderá apresentar utilidade na investigação de fatores de risco que limitem o uso de corticóides durante o processo terapêutico. Outras provas poderão ser requisitadas, para além das mencionadas, sempre que tal se mostre pertinente perante a história clínica do paciente ou epidemiologia do local (35).

Coclear	<p>Infeciosas Traumáticas Vasculares Hematológicas (anemia, embolia, alterações circulatórias) Doenças autoimunes (Cogan, esclerodermia, colite ulcerosa, sarcoidose) Hidrópsia endolinfática, inclusive Doença de Menière Patologias metabólicas (diabetes <i>mellitus</i>) Patologias ósseas da cápsula ótica (metástases, mieloma) Ototóxicos</p>
Retrococlear	<p>Meningite Esclerose múltipla Ataxia de Friederich Esclerose lateral amiotrófica Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <i>Xeroderma pigmentosum</i> Tumores da fossa posterior (schwanoma vestibular) Surdez central</p>

Tabela 2 - Causas conhecidas de SSN. Adaptado de (33)

6. Prognóstico

O prognóstico da SSNI é geralmente considerado como favorável, sendo que o maior grau de recuperação ocorre nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas (2). Apesar de no passado, terem sido descritas recuperações auditivas espontâneas na ordem dos 32 a 70% (1,17,40) estudos mais recentes indicam que a recuperação espontânea não é tão frequente, ocorrendo apenas entre 35 a 39% dos casos, pelo que o tratamento deverá ser instituído o mais precocemente possível após o diagnóstico de SSNI (4,41).

A recuperação da audição nos pacientes com SSNI não ocorre de forma linear, sendo que a recuperação é mais frequente nas frequências mais graves diminuindo o ganho à medida que as frequências se tornam mais agudas (4). De igual modo, nem todos os pacientes conseguem alcançar uma recuperação completa da audição sendo as recuperações “parciais” bastante comuns. Ao longo do tempo, várias definições de recuperação completa e recuperação parcial têm vindo a ser utilizadas em diferentes trabalhos sobre o tema, não havendo consenso universal sobre as mesmas.

Entre as diferentes definições, a mais comumente utilizada é a classificação de Siegel (Tabela 3), que contempla o ganho total obtido (em dB) ao longo da recuperação, bem como o *Pure Tone Average* (PTA) ou limiar auditivo final do ouvido afetado (42). O PTA é obtido através da média aritmética dos limiares tonais nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 4000 e 8000 Hz (35).

Recuperação Completa	PTA \leq 25 dB
Recuperação Parcial	Recuperação de mais de 15 dB e um PTA entre 26 - 45 dB
Recuperação Ligeira	Recuperação de mais de 15 dB e um PTA entre 46 - 75 dB
Sem Recuperação	Recuperação de menos de 15 dB e um PTA entre 76 - 90 dB

Tabela 3 - Critérios de recuperação de Siegel. PTA - *Pure tone average*. Adaptado de (42)

Os critérios de Furuhashi *et al.* também são referenciados recorrentemente na literatura de forma a categorizar a recuperação obtida pelos pacientes. Nestes critérios, o ganho auditivo apresenta especial relevância, sendo o PTA final apenas considerado na recuperação completa (Tabela 4) (43).

Recuperação Completa	O limiar auditivo retorna para valores inferiores a 20 dB nas frequências 250, 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, ou é igual ao do ouvido contralateral
Boa Recuperação	Ganho auditivo é ≥ 30 dB
Alguma Recuperação	Ganho auditivo entre 10 e 30 dB
Sem Recuperação	Ganho auditivo < 10 dB

Tabela 4 - Critérios de recuperação de Furuhashi. Adaptado de (43)

Critérios diferentes são utilizados pela AAO-HNS (1), nos quais é adicionado o WRS como critério de recuperação, conjuntamente com o ganho auditivo. Os mesmos critérios são recomendados pela SEORL-CCC (Tabela 5) (35).

Recuperação Completa	Quando existe uma recuperação tal, que a variação do limiar auditivo do ouvido afetado para o não afetado não ultrapassa os 10 dB ou quando o WRS varia entre 5 a 10% na comparação de ambos os ouvidos.
Recuperação Parcial	Quando o ouvido afetado apresenta WRS $> 50\%$ (considerado funcional) ou quando há um ganho auditivo > 10 dB ou uma recuperação de 10% no WRS.
Sem Recuperação	Ganho auditivo < 10 dB.

Tabela 5 - Critérios de recuperação auditiva da AAO-HNS. WRS - *Word recognition score*.

Adaptado de (1)

A capacidade de recuperação de cada paciente é pautada por diferentes fatores sendo que, a idade avançada (mais de 60 anos) (17,44), a presença de vertigem (17,45,46), uma maior perda auditiva inicial (17,47,48), uma hipoacusia profunda (44) e curvas audiométricas descendentes ou planas (17) são considerados fatores de mau prognóstico estando associados a recuperações mais débeis no contexto de SSNI.

7. Abordagem terapêutica

O processo terapêutico da SSNI é controverso, uma vez que a sua etiologia permanece desconhecida e baseada apenas em teorias. Ao longo dos anos, foram propostas numerosas abordagens terapêuticas incluindo-se entre estas a corticoterapia sistêmica oral (CSO), corticoterapia sistêmica endovenosa (CSEV), CIT, OH, antivíricos e vasodilatadores (12-14).

Tendo em conta a recuperação espontânea que pode ocorrer, a eficácia destes agentes é de difícil mensuração, não sendo claro em muitos casos se a recuperação ocorre devido ao tratamento ou espontaneamente (49). No entanto, e considerando as consequências deletérias que uma hipoacusia unilateral pode acarretar para o indivíduo, nomeadamente a diminuição de percepção da fala em ambientes ruidosos, a dificuldade na localização sonora e os acufenos concomitantes, torna-se importante elaborar um plano terapêutico adequado e individualizado de forma a minimizar o impacto da SSNI na vida do paciente. É fundamental referir que o tratamento se inicia com a educação do paciente, devendo ser apresentadas as diferentes possibilidades terapêuticas e explicitados os riscos e benefícios de cada uma delas (39).

7.1 Corticoterapia sistêmica

A ação específica dos corticóides na cóclea não é conhecida (50), sendo que a utilização de corticóides no tratamento da SSNI surgiu com base na hipótese etiológica de um processo inflamatório causado por infeção viral. Em 1980 foi realizado um estudo pioneiro por Wilson *et al.* com o objetivo de avaliar a eficácia da CS na recuperação de pacientes com SSNI, tendo-se constatado que o grupo com CS apresentou uma maior taxa de recuperação (61%) relativamente ao grupo com placebo (32%) (51). Na sequência desse estudo, e ao longo do tempo, têm vindo a ser publicados diversos artigos sobre a eficácia do uso de CS na recuperação de pacientes com SSNI, no entanto, nem todos eles apresentam validade metodológica suficiente de forma a fornecerem conclusões fidedignas.

Em 2013 foi realizada uma RSL por Wei *et al.* com o objetivo de determinar se, efetivamente, a CS promoveria uma maior recuperação da audição. Foram analisados 301 ensaios clínicos randomizados sobre tratamento da SSNI com CS dos quais apenas 3 preencheram os critérios de inclusão. Destes, apenas um demonstrou melhorias na audição dos participantes com o uso de CS, sendo este o estudo de Wilson *et al.* supracitado. Segundo os autores da revisão, os estudos analisados apresentavam amostras pequenas (267 participantes no total) e dosagens, fórmulas e tempo de tratamento com corticóides muito diferentes, impedindo a elaboração de conclusões adequadas (50).

Em 2014, foi realizada por Crane *et al.* uma outra RSL com o intuito de consolidar os achados sobre o uso de CS e CIT na SSNI, tendo sido alcançadas as mesmas conclusões obtidas por Wei *et al.* no que respeita ao uso de CS (52).

Apesar dessas informações, a CS mantém-se como a terapêutica inicial mais comumente utilizada no tratamento da SSNI (16,52,53), sendo inclusive utilizada na literatura corrente como controlo para testar a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas (49).

Sabe-se que a CS pode causar múltiplos efeitos secundários indesejáveis, estando estes intimamente relacionados com a duração do tratamento e a frequência e dose do corticóide administrado (50). Apesar do tratamento com corticoterapia para a SSNI ser de curta duração (aproximadamente 2 semanas) não se pode afirmar que seja totalmente inócuo (1). Quando se opta pela administração de CS é necessário elucidar o paciente sobre os efeitos adversos mais comuns como insónia, náuseas, ganho ponderal, sudorese aumentada, alterações de humor, aumento da secreção ácida gástrica e hiperglicemia (39). Contraindicações comuns para o uso de corticóides incluem diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e gastrite (39). Se durante o tratamento surgirem efeitos adversos intensos, torna-se necessário descontinuar a administração sistémica de corticóides.

Segundo as normas orientadoras da AAO-HNS (1) apesar de não haver evidência científica que indique a prescrição de corticoterapia nos pacientes com SSNI, esta deverá ser iniciada imediatamente após o estabelecimento do diagnóstico, e idealmente até 14 dias desde o início da sintomatologia. Segundo a mesma fonte, o corticóide deverá ser um dos seguintes em toma única diária:

- prednisona 1 mg/kg/dia (com uma dose máxima de 60 mg/dia);
- metilprednisolona 48 mg/dia;
- dexametasona 10 mg/dia.

Considera-se que a dose máxima de corticóide deverá manter-se por 7 a 14 dias havendo uma diminuição progressiva da mesma após esse período. Recentemente foram realizados estudos que comparam a eficácia da toma única *versus* múltiplas tomas diárias, preconizando a manutenção de doses estáveis de corticóide ao longo do dia. Concluiu-se que a dose única apresenta melhores resultados que as doses múltiplas, o que revela a importância do pico de corticóide no tratamento da SSNI (53).

Tendo em conta a importância do pico de corticóide, Eftekharian & Amizadeh realizaram um estudo comparativo entre as doses habituais de prednisolona *versus* implementação de um pulso de corticóide (500 mg/dia de metilprednisolona durante 3 dias + 60 mg/dia de prednisolona durante 11 dias) não tendo sido obtidos benefícios significativos na taxa de recuperação dos pacientes com esta abordagem terapêutica (54).

Segundo a SEORL-CCC, o tratamento da SSNI com corticoterapia poderá ser implementado até 45 dias após o início da sintomatologia, tendo uma duração total de 25 dias, (diminuição da dose de 5 em 5 dias) devendo ser realizado com:

- prednisona (1 mg/kg/dia) ou,
- metilprednisolona (1 mg/kg/dia) ou,
- deflazacorte (1.5 mg/kg/dia) (35).

Tendo em conta o supracitado é possível concluir que, perante a ausência de evidências consistentes sobre o uso CS e os seus efeitos secundários, é necessário ponderar de forma

individualizada, os benefícios e os riscos desta abordagem terapêutica antes da sua prescrição no tratamento da SSNI.

7.2 Corticoterapia intratimpânica

7.2.1 Corticoterapia intratimpânica inicial

O início da CIT surgiu com Silverstein *et al.* no ano de 1996 através de um estudo onde demonstraram a recuperação auditiva bem como diminuição de acúfenos em pacientes com doença de Menière e SSNI após administração intratimpânica (IT) de corticóide (55). No ano de 2001, foi confirmado laboratorialmente o aumento da concentração de corticóide no OI através da administração de CIT, bem como uma maior taxa de recuperação da audição dos pacientes quando comparada com indivíduos sob CS (56).

Após estas publicações, um crescente número de estudos têm vindo a ser realizados, revelando resultados inconsistentes relativamente à CIT. Convém salientar que este tipo de abordagem terapêutica pode ser utilizada em diferentes modalidades, nomeadamente como terapia primária isolada, como terapia primária em associação com CS e como terapia de resgate, ou seja, quando a terapêutica primária com CS falha (49).

A administração de CIT é realizada com o auxílio de uma agulha fina ou através de miringotomia (com ou sem colocação de tubo de timpanostomia), devendo ser realizado sob anestesia local (1,12). Os corticóides são introduzidos no ouvido médio, havendo uma absorção e difusão através da janela redonda para o OI (1). Este modo de administração apresenta uma grande vantagem, uma vez que reduz a exposição sistémica ao corticóide, podendo ser utilizado em pacientes com contra-indicação para realização de CS. Os efeitos secundários passam por dor local, sensação de plenitude auricular, náuseas transientes, possível resposta vasovagal e perfuração persistente do tímpano (39,57,58).

Ao longo dos anos, vários têm sido os autores que tentaram comprovar a eficácia da CIT comparando-a com a CS, enquanto terapêutica primária.

Em 2016, Zhao *et al.* realizaram uma meta-análise de ECR envolvendo o uso de CIT e CS no tratamento inicial de pacientes com SSNI, concluindo que tanto a abordagem sistémica como a IT apresentam eficácia sobreponível no tratamento da SSNI, salvaguardando no entanto, que a taxa de recuperação completa é maior em pacientes sob CIT (58). Ainda no mesmo ano, Swachia *et al.* realizaram um estudo prospetivo randomizado com 42 participantes. Destes, 22 realizaram tratamento com prednisona oral (1 mg/kg/dia) durante 10 dias, enquanto os restantes 20 elementos realizaram tratamento com metilprednisolona IT (40 mg/ml) duas vezes por semana (2 semanas), sendo que não foram encontradas diferenças significativas na recuperação em ambos os grupos (59).

Em 2017, El Sabbagh *et al.* publicaram uma RSL e meta-análise sobre o uso de dexametasona IT no tratamento da SSNI. Através deste estudo foi possível concluir que não há diferenças estatisticamente significativas, relativamente à recuperação auditiva, entre o uso de dexametasona IT (doses entre os 4 a 12 mg/ml) e os tratamentos alternativos utilizados (5

estudos utilizaram CSO ou corticoterapia combinada, 2 utilizaram solução salina IT e 1 usou uma combinação de vasodilatador com benzodiazepina e complexo de vitamina B). No entanto, salientam a heterogeneidade dos diferentes estudos analisados e que, dado o número diminuto de artigos avaliados, os dados deverão ser analisados com a devida precaução (57). Ainda no mesmo ano, Qiang *et al.* realizaram uma meta-análise com 6 ECR publicados entre 2008 e 2014, através dos quais foi possível verificar que a CIT como terapêutica inicial apresenta melhores resultados audiométricos (relação dos PTA pré e pós-tratamento) que a CS, no entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas (60). Dan Lai *et al.* publicaram uma outra meta-análise de 6 ECR, concluindo que não há qualquer diferença em termos de recuperação auditiva entre pacientes que realizaram CIT e CS, salientando que estas conclusões suportam o uso de CIT apenas quando a CS não é possível (61).

Um grande estudo retrospectivo foi realizado com 1305 indivíduos diagnosticados com SSNI, no ano de 2017, por Okada *et al.* com o intuito de avaliar a recuperação de pacientes tratados inicialmente com diferentes abordagens: CS, CS combinada com prostaglandinas, CIT e sem tratamento. Através deste estudo foi possível concluir que o ganho auditivo em pacientes sob CS ou CIT foi ligeiramente superior ao obtido nos pacientes sem tratamento, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, foi possível concluir que pacientes com CS + prostaglandinas apresentam um melhor prognóstico com taxas superiores de recuperação completa (20). Ainda no mesmo ano, Ermutlu *et al.* publicaram um ECR com 35 pacientes distribuídos aleatoriamente entre dois grupos, um grupo com prednisolona oral (1 mg/kg no primeiro dia com diminuição progressiva de 10 mg a cada 3 dias) e outro grupo com dexametasona IT (8 mg/2ml com 3 aplicações). De forma a categorizar a recuperação recorreram aos critérios propostos pela AAO-HNS (1) tendo sido obtidas taxas de recuperação total (recuperação parcial + completa) semelhantes em ambos os grupos (87.5% no grupo CSO *versus* 84.2% no grupo CIT) concluindo-se que tanto a CIT como a CSO apresentam resultados sobreponíveis quando utilizados como tratamento de 1ª linha (62).

É possível verificar que após anos de pesquisas ainda se mantêm dúvidas relativamente a eficácia da CIT enquanto terapêutica inicial, com autores a defenderem a sua superioridade relativamente à CS (58,60), enquanto outros consideram que ambas as abordagens apresentam resultados sobreponíveis no tratamento inicial da SSNI (52,57,59,61,62).

Segundo a AAO-HNS, o tratamento com CIT deverá ser implementado logo após o diagnóstico de SSNI ser estabelecido. No esquema terapêutico deverão constar um total de 3 a 4 sessões, intercaladas entre 3 a 7 dias. O corticóide a aplicar deverá ser um dos seguintes:

- dexametasona (24 mg/ml ou 16 mg/ml) ou
- metilprednisolona (40 mg/ml ou 30 mg/ml) (1).

A SEORL-CCC defende que o tratamento IT deve ser realizado com uma dose semanal durante 3 semanas sendo recomendada uma das seguintes preparações:

- metilprednisolona (1 ml de uma diluição de 40 mg/2 ml) ou
- dexametasona (0.9 ml de uma diluição de 8 mg/ml) (35).

É referido em ambas as bibliografias supracitadas, que o paciente deverá manter o ouvido afetado voltado para cima durante 15 a 30 minutos não devendo mastigar, bocejar ou falar durante esse tempo (1,35).

A frequência da CIT não afeta significativamente os resultados em termos de recuperação da audição. No entanto, quanto mais precocemente implementada, maior é a taxa de recuperação, uma vez que 6 meses após o início da sintomatologia os ganhos auditivos mantêm-se estabilizados não havendo alterações dos limiares auditivos (63).

7.2.2 Corticoterapia intratimpânica de resgate

A CIT de resgate está reservada para pacientes que apresentem pouca ou nenhuma resposta ao tratamento inicial normalmente realizado com CS (1). Após a terapia inicial com CSO ou CSEV aproximadamente 30 a 50% dos pacientes apresentam recuperações auditivas ténues (64).

Os estudos existentes mostram uma variação considerável quer na concentração quer na dose de corticóides administrada, sendo que a frequência, o número de injeções e o tipo de corticóide fornecido (normalmente dexametasona ou metilprednisolona) também são variáveis.

Em 2014, Ng *et al.* realizaram uma meta-análise de ECR sobre o uso de CIT como terapêutica de resgate na SSNI. Foram selecionados 5 artigos publicados entre 2006 e 2011, com um total de 203 pacientes. Com a exceção de um estudo onde a administração de dexametasona foi contínua, através de um micro-catéter inserido na janela redonda, nos restantes as injeções IT foram realizadas 4 vezes com doses de 20 mg/injeção (metilprednisolona) ou 1.5-2 mg/injeção (dexametasona). Os autores puderam concluir que a terapêutica de resgate apresenta benefícios em pacientes com SSNI que não apresentaram melhorias após terapêutica inicial com CS, sendo que o uso de dexametasona apresenta melhores *outcomes* que a metilprednisolona (65).

Meta-análises realizadas posteriormente por Crane *et al.* e Li *et al.* confirmam que pacientes submetidos a CIT de resgate apresentam uma recuperação da audição mais proeminente do que aquela que ocorre nos grupos de controlo. No entanto, os autores aconselham precaução quanto à veracidade desta conclusão, uma vez que, para além das amostras reduzidas, alguns dos estudos analisados não apresentam randomização adequada (52,66).

Num estudo retrospectivo publicado em 2017 por Dai *et al.*, com o objetivo de examinar a eficácia de CIT com metilprednisolona em pacientes com SSNI profunda, 97 pacientes foram distribuídos por dois grupos (83 pacientes sob tratamento sistémico com corticóides, vasodilatadores e anticoagulantes + terapia de resgate com metilprednisolona IT e 14 pacientes apenas sob tratamento sistémico). Neste estudo, um ganho inferior a 15 dB no limiar tonal foi definido como falência da primeira linha de tratamento (CS durante 10 dias). Apesar deste não ser o objetivo inicial, concluiu-se que o grupo em estudo que realizou tratamento de resgate nos primeiros 15 dias após início da sintomatologia apresentou taxas de recuperação de audição maiores do que aquelas observadas quer nos indivíduos que realizaram terapêutica de resgate

após 15 dias quer nos indivíduos do grupo de controlo (67). Ainda no mesmo ano, Kordis & Battelino, realizaram um estudo prospetivo em 59 pacientes com aplicação de dexametasona IT (24 mg/ml) em dose única após falência do tratamento com CS. O grupo apresentou uma taxa de recuperação (ganho auditivo de 10 dB no PTA) de 40.7%, com um aumento médio de 13.6 dB no PTA entre os participantes. Uma vez mais, a importância da precocidade do tratamento de resgate ficou patente neste estudo (68).

De forma a caracterizar qual o melhor método de aplicação de CIT (contínuo através de micro-catéter ou esporádico através de injeção), bem como qual o melhor corticóide a aplicar (metilprednisolona ou dexametasona), Liebau *et al.* realizaram uma meta-análise em 2018 onde foram incluídos 30 estudos. A concentração, volume e tempo de intervenção com corticóide apresentados em cada estudo permitiram estimar a quantidade de fármaco aplicado no OI através de programas computacionais, facilitando a comparação entre os diferentes estudos. Após comparação, concluiu-se que nenhuma das duas formas de aplicação se correlaciona com um maior sucesso do tratamento sendo que, de igual forma, não foi possível relacionar doses ou concentrações mais elevadas com maiores alterações audiológicas. Contrariamente ao postulado nos estudos supracitados (67,68), parece não haver correlação entre o tempo de atraso na implementação da CIT de resgate e o ganho auditivo. Assim sendo, não podem ser realizadas recomendações relativamente ao início do tratamento de resgate com CIT (69).

Apesar das discrepâncias entre os diferentes estudos, atualmente é aceite que seja realizada CIT de resgate sempre que a terapêutica inicial com CS falhe ou origine apenas uma recuperação incompleta, embora os *cut-offs* audiométricos que caracterizam esta falência não estejam devidamente definidos. Assim sendo, a decisão de realizar CIT de resgate ou não, deverá ser discutida com o paciente tendo em conta os riscos e benefícios desta técnica (1).

Segundo a SEORL-CCC, a avaliação do tratamento inicial deverá ser feita 5 dias após o seu início, sendo que nessa altura, poderão ser realizadas as alterações terapêuticas consideradas necessárias. No caso de o tratamento ter sido iniciado com CSO poderá ser adicionada a CIT, inversamente, se o tratamento inicial tiver sido realizado com CIT, poderá acrescentar-se a CSO ou OH. Se após o tratamento com CIT + CSO ainda se mantiverem alterações muito limitantes para o paciente, deverá ser recomendada CSEV ou OH (35).

7.3 Combinação de corticóides sistémicos e intratimpânicos

No ano de 2016, Gao *et al.* realizaram uma meta-análise de 8 estudos observacionais, tanto prospetivos como retrospectivos, visando avaliar a eficácia da terapêutica combinada (CS + CIT) *versus* CS isolada. Através deste estudo foi possível concluir que a terapêutica combinada apresenta mais benefícios que a CS isolada, pois promove uma recuperação auditiva mais pronunciada, especialmente quando a perda auditiva se situa entre severa e profunda (70). Ainda no mesmo ano Jung Jung *et al.* realizaram um estudo retrospectivo alcançando as mesmas conclusões (71).

Já no ano de 2017, Han *et al.* realizaram uma meta-análise de ECR comparando o efeito da terapêutica combinada *versus* CS isoladamente. Com este estudo concluiu-se novamente o

benefício do tratamento combinado quando comparado com a CS isolada, no entanto os autores alertam para o facto de estarem contemplados neste estudo diferentes métodos de randomização bem como regimes terapêuticos, critérios de recuperação, tempos de avaliação e *follow-up* distintos (72).

No ano de 2018, foi realizado por Ashtiani *et al.* um estudo randomizado com o objetivo de comparar as diferentes taxas de recuperação auditivas associadas a tratamento combinado, tratamento isolado com CIT e tratamento isolado com CS. Foram avaliados 112 pacientes dos quais 32 receberam CIT (metilprednisolona 0.6 ml), 45 receberam CS (prednisolona 75 mg/dia) e 35 receberam CIT + CS (metilprednisolona 0.6 ml + prednisolona 75 mg/dia), sendo que não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de recuperação dos diferentes grupos (73). Resultados similares foram apresentados por Tsounis *et al.*, acrescentando estes que os ganhos audiométricos são na ordem dos 28 dB para as diferentes terapias supramencionadas (74).

Ainda em 2018, Demirhan *et al.* realizaram um estudo com 204 pacientes dos quais 144 receberam CS isolada e 60 pacientes receberam corticoterapia combinada. A recuperação foi classificada com base nos critérios de Furuhashi (43), com taxas de recuperação completa + recuperação marcada na ordem dos 55% nos indivíduos com corticoterapia combinada e de 34% dos pacientes com CS isolada, sendo que a maior diferença entre grupos foi verificada nos pacientes com surdez severa. No entanto, a taxa de insucesso do tratamento foi sobreponível em ambos os grupos (35.4% no grupo de CS e 33.3% no grupo da corticoterapia combinada) (75).

Analisando os diferentes estudos é possível concluir que não há concordância no que respeita à superioridade do tratamento combinado. Se por um lado existem evidências de benefício na terapêutica combinada (70-72) por outro, diferentes estudos relatam não haver diferença na recuperação entre pacientes sob terapêutica combinada e sob CS em monoterapia (73,74).

A AAO-HNS não faz referência à utilização de corticoterapia combinada (1). Por sua vez, a SEORL-CCC refere que a combinação de CIT + CS poderá ser apresentada ao paciente como terapêutica inicial (35).

7.4 Oxigenoterapia hiperbárica

7.4.1 Oxigenoterapia hiperbárica inicial

O compromisso vascular e a isquemia coclear poderão estar associados ao quadro de SSNI pelo que, a exposição do paciente a oxigénio a 100% na OH, promoverá uma maior oxigenação tecidual e, concomitantemente, uma maior recuperação auditiva (1). Apesar dos seus benefícios, convém referir que a OH não é um tratamento inócuo podendo apresentar efeitos adversos, embora estes ocorram muito raramente. Os efeitos secundários variam desde barotrauma e claustrofobia até à toxicidade causada pelo oxigénio em elevadas concentrações, acarretando alterações neurológicas, pulmonares e oculares (1,76).

Bennett *et al.* realizaram uma RSL comparando os efeitos da OH com os de outras terapêuticas utilizadas no tratamento da SSNI. Os estudos selecionados compreendiam grupos de controlo *versus* grupos em estudo, sendo nestes últimos, implementadas sessões de OH com pressões acima de 1.5 atmosferas absolutas (ATA) e duração entre 30 a 120 minutos. Após seleção de 7 estudos com um total de 392 pacientes, dos quais 207 receberam OH, foi possível concluir que 1 em cada 5 pacientes tratados com OH apresentava melhorias significativas (aumento de 25% do seu PTA). Apesar desta informação, torna-se necessário referir que os estudos analisados apresentam amostras relativamente pequenas bem como metodologias pouco elaboradas, pelo que os autores consideram que não há justificação científica para prescrever OH por rotina a pacientes com SSNI (77).

Em 2018 foi publicada, por Eryigit *et al.*, uma outra RSL sobre o efeito da OH em pacientes com SSNI. Para a sua realização foram selecionados 16 estudos com grupos de controlo (sob CSO, CSEV, CIT ou combinação destes) e grupos em estudo em que a OH foi adicionada. Nos estudos analisados, não foram encontradas diferenças significativas em termos de recuperação auditiva entre os grupos, com exceção dos subgrupos com surdez severa ou profunda em que se verificou um benefício significativo com a adição da OH (78). No mesmo ano, Chi *et al.* publicaram um estudo prospetivo randomizado visando avaliar a eficácia, em termos de recuperação auditiva, da adição de OH ao tratamento convencional. Os 60 pacientes foram alocados aleatoriamente a cada um dos grupos de tratamento: grupo A com tratamento convencional isolado e grupo B com tratamento convencional e OH. Inicialmente não foram detetadas diferenças entre grupos, no entanto ao 180º dia a recuperação dos pacientes do grupo B foi significativamente superior (80%) à apresentada no grupo A (46.7%). Concluiu-se assim que a adição de OH é benéfica contribuindo para uma maior taxa de recuperação (79). Resultados semelhantes foram obtidos no estudo retrospectivo de Hosokawa *et al.* realizado no mesmo ano. Neste estudo, 356 pacientes foram distribuídos em 3 grupos distintos mediante o tratamento instituído: com CS + OH (n = 161), com CS isolada (n = 160) e com CS + CIT (n = 35). A taxa de recuperação auditiva foi significativamente superior nos pacientes tratados com CS + OH (78.3%) quando comparada com os outros grupos em estudo (CS: 32.5% e CS + CIT: 48.6%) (80).

Ainda em 2018, foi publicada uma meta-análise e uma RSL por Rhee *et al.* visando a comparação entre OH + corticoterapia (CS e/ou CIT) e a corticoterapia isoladamente. Com este estudo foi possível concluir que tanto a taxa de recuperação completa (29.4%) como a taxa de recuperação auditiva sem particularização do ganho (67.6%) foram significativamente mais elevadas nos grupos tratados com OH + corticoterapia que nos grupos de controlo (20.7% e 49%, respetivamente). Convém ainda enfatizar que as recuperações mais pronunciadas ocorreram nos grupos com hipoacusia severa a profunda e quando a OH foi administrada com uma duração de pelo menos 1200 minutos (81). Khater *et al.* publicaram um estudo prospetivo controlado avaliando a eficácia de OH (20 sessões de 60 minutos com 2 ATA) quando adicionada a um tratamento contendo CS (prednisolona 1 mg/kg/dia durante 10 dias), CIT (0.4 ml-0.6 ml de metilprednisolona) e antivírico (aciclovir 500 mg durante 7 dias). Com este estudo foi possível concluir, uma vez mais, os benefícios da OH quando adicionada a outros agentes terapêuticos, uma vez que todos os pacientes do grupo em estudo obtiveram recuperações auditivas completas (no grupo controlo a taxa de recuperação completa foi de 45.5%) (14).

Analisando os diferentes estudos torna-se possível concluir que a sua maioria suporta o uso de OH enquanto terapêutica inicial, sendo normalmente associada a corticoterapia. Segundo a AAO-HNS, a OH poderá ser sugerida ao paciente no prazo de 3 meses desde o estabelecimento do diagnóstico de SSNI. A mesma fonte refere ainda quais os pacientes e as variantes de tratamento que apresentam maiores taxas de recuperação (Tabela 6) (1).

Pacientes mais jovens respondem melhor à OH que pacientes mais velhos (o <i>cut-off</i> varia entre 50 - 60 anos)
Aplicação precoce de OH apresenta mais efeitos benéficos que aplicação tardia (considera-se “precoce” entre 2 semanas e 3 meses)
Pacientes com perda auditiva moderada a severa beneficiam mais de OH do que aqueles com perdas médias (o <i>cut-off</i> considerado é normalmente de 60 dB)

Tabela 6 - Sumário das considerações sobre OH da AAO-HNS. OH - oxigenoterapia hiperbárica. Adaptado de (1)

O *European Committee for Hyperbaric Medicine* publicou em 2017 o 10º consenso de Medicina Hiperbárica, no qual a OH é recomendada no tratamento da SSNI, devendo ser combinada com terapêutica médica nas primeiras 2 semanas após o início dos sintomas. Decorrido esse período, e até 1 mês após início da sintomatologia, a OH torna-se opcional, não sendo recomendada 6 meses após o início do quadro (82).

7.4.2 Oxigenoterapia hiperbárica de resgate

Para além da sua utilização enquanto terapêutica inicial, a OH poderá ser utilizada também como terapêutica de resgate quando, apesar da terapêutica inicial corretamente aplicada (normalmente com corticoterapia), não ocorram melhorias audiológicas significativas. Visando avaliar a eficácia da OH enquanto terapêutica de resgate, têm vindo a ser publicados

vários estudos, sendo que a maioria destes suporta a utilização da OH enquanto terapêutica de segunda linha.

No ano de 2014, Pezzoli *et al.* realizaram um estudo prospectivo não randomizado controlado com 44 pacientes diagnosticados com SSNI cujo tratamento inicial com corticoterapia (6 dias de betametasona 4 mg/dia) não resultou na recuperação audiológica esperada. Posteriormente, todos os pacientes foram submetidos a CSO com dexametasona (25 mg/dia durante 7 dias), adicionalmente 23 realizaram tratamento de resgate com OH e 21 recusaram o tratamento sendo considerados grupo de controlo. Os pacientes alocados ao grupo em estudo apresentaram uma recuperação auditiva média de 15.6 ± 15.3 dB enquanto que os pacientes do grupo de controlo obtiveram uma recuperação auditiva média de 5.0 ± 11.4 dB. Através deste trabalho, os autores puderam concluir que a implementação de OH como tratamento de resgate é uma mais valia quando aplicada nas primeiras 4 semanas após o início dos sintomas, podendo acarretar uma melhoria significativa na recuperação auditiva dos pacientes. Concomitantemente salientam que os pacientes com maior perda auditiva (severa a profunda) apresentam um maior grau de recuperação (83). Nos anos posteriores, Psillas *et al.* (2015), Alimoglu, Y. & Inci, E. (2016) e Ajduk *et al.* (2017) publicaram diferentes estudos retrospectivos obtendo conclusões semelhantes, acrescentando que, a recuperação auditiva se revela mais acentuada em frequências mais graves (250-500 Hz) comparativamente aquela que ocorre em frequências mais agudas (84-86). O maior ganho auditivo nestas frequências poderá significar que a zona apical da cóclea será menos vulnerável ao dano e de igual forma mais propensa à recuperação (85).

Por outro lado, no ano de 2018 foi publicado um estudo retrospectivo por Almosnino *et al.* com conclusões discordantes das anteriormente apresentadas. Segundo os autores não há quaisquer benefícios no uso de OH enquanto tratamento de resgate. Este estudo contou com a participação de 36 pacientes diagnosticados com SSNI com tratamento inicial com CIT ou CS, sendo que 18 destes realizaram tratamento de resgate com CIT + OH (grupo 1) e os restantes CIT de resgate isoladamente (grupo 2). De forma a poder monitorizar os resultados obtidos e comparar ambos os grupos recorreram ao PTA e ao WRS no pré e pós-tratamento. O tratamento de OH foi realizado com uma pressão absoluta 2.36 atm por 90 minutos, sendo que cada paciente recebeu 10 a 20 sessões de OH. Após o tratamento, não foram detetadas diferenças significativas entre ambos os grupos, quer em termos de limiar auditivo (grupo 1: 60.3 dB e grupo 2: 53.2 dB) quer em termos de WRS (grupo 1: 42% e grupo 2: 51.1%). Apesar dos resultados apresentados, os autores alertam para a natureza retrospectiva do estudo bem como o tamanho diminuto da amostra, podendo estes influenciar as conclusões obtidas (87).

A SEORL-CCC sugere o uso de OH enquanto tratamento de resgate, podendo ser adicionada a CIT ou corticoterapia combinada quando, após 5 dias de tratamento, não se verificam melhorias auditivas objetiváveis (35).

7.5 Antivíricos

Os antivíricos são usados no tratamento da SSNI, normalmente em combinação com corticóides, tendo em conta a hipótese de que a SSNI poderá ter uma causa infecciosa viral subjacente (88,89).

No ano de 2012, Awad *et al.* elaboraram uma RSL com o objetivo de determinar a efetividade e os efeitos secundários dos antivíricos no tratamento da SSNI. Nesta publicação foram selecionados e analisados 4 ECR com amostras relativamente pequenas (257 pacientes no total) e com distintas metodologias de estudo (prednisolona + aciclovir EV *versus* prednisolona; prednisolona + valaciclovir *versus* prednisolona + placebo; hidrocortisona + aciclovir EV *versus* hidrocortisona). Após análise detalhada, os autores concluem que nenhum dos trabalhos revistos suporta o uso de antivíricos no tratamento da SSNI, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo e os grupos de controlo. De igual forma, torna-se importante referir que em nenhum dos estudos foram documentados efeitos adversos graves associados ao uso de antivíricos. Apesar dos resultados obtidos, é feita a ressalva de que os trabalhos analisados apresentam amostras pequenas, sendo necessários estudos mais alargados e melhor *standardizados* (88).

Já no ano de 2015, Ovet *et al.* realizaram um estudo com 41 pacientes com SSNI dividindo-os em grupo de estudo e grupo de controlo. O grupo de controlo foi medicado com terapia combinada: corticóide, dextrano, piracetam e lansoprazol, enquanto que no grupo em estudo é adicionado fanciclovir oral à terapêutica anteriormente citada. A monitorização dos resultados foi realizada com audiogramas, considerando-se um ganho auditivo de 15 dB no PTA como recuperação audiológica significativa. No final do estudo verificou-se uma taxa de sucesso de 65% no grupo da terapia combinada e uma taxa de sucesso de 71% no grupo com fanciclovir, não sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa (89).

Conclusões semelhantes são defendidas pela AAO-HNS, segundo a qual, os antivíricos não deverão ser prescritos por rotina. Adicionalmente, o uso de terapêutica antivírica não é inocente em termos de efeitos secundários podendo surgir náuseas e vômitos, fotossensibilidade e mais raramente reações neurológicas reversíveis, tais como alteração do estado mental, tonturas e convulsões (1).

7.6 Vasodilatadores

Uma das teorias etiológicas da SSNI sugere que a perda auditiva poderá estar relacionada com alterações vasculares subjacentes. Assim sendo, e pressupondo a veracidade desta teoria, torna-se intuitiva a utilização de vasodilatadores no seu tratamento, uma vez que estes proporcionam um aumento do fluxo sanguíneo ao OI (90).

No ano de 2010 foi realizada por Agarwal, L. & Pothler, D. uma RSL com o objetivo de verificar qual a importância dos vasodilatadores no tratamento da SSNI. Foram incluídos nesta pesquisa todos os estudos publicados onde se comparasse o uso de vasodilatadores e/ou substâncias vasoativas com placebo ou ausência de tratamento, até 2008. Desta pesquisa foram

selecionados 3 ECR com um total de 189 pacientes. Na revisão realizada, todos os estudos apresentaram resultados distintos demonstrando a controvérsia da utilização destes agentes para o tratamento da SSNI. Um dos estudos demonstrou uma alteração significativa na recuperação auditiva no grupo com vasodilatadores (carbogénio combinado com outros fármacos), comparativamente com o grupo controlo (sem carbogénio). Um outro estudo demonstrou uma melhoria significativa apenas nas frequências agudas no grupo com vasodilatador (prostaglandina E1 + CS), comparativamente com o grupo de controlo (placebo + CS). No terceiro estudo, o grupo com vasodilatador (naftidrofurilo e dextrano de baixo peso molecular) mostrou melhoria apenas nas frequências graves, comparativamente com o grupo de controlo (placebo e dextrano de baixo peso molecular). Os autores desta revisão concluíram que a eficácia dos vasodilatadores permanece desconhecida, salientando que os estudos analisados são de baixa qualidade metodológica e que o número de pacientes avaliado é diminuto. Adicionalmente, existem muitas diferenças no tipo, dose e duração do tratamento com vasodilatador utilizado em cada estudo (90).

No ano de 2017 foi realizada uma outra RSL por Sousa *et al.*, com o objetivo de verificar o efeito dos vasodilatadores no tratamento da SSNI quer isoladamente quer em conjunto com corticoterapia. Os autores concluíram que não há efeitos benéficos na adição de vasodilatadores no tratamento da SSNI, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo e os grupos de controlo relativamente à melhoria do PTA apesar da taxa de recuperação ser superior nos grupos em estudo. Um dos estudos, no entanto, sugeriu que a combinação de vasodilatadores e corticóides pode acarretar uma maior recuperação que o tratamento apenas com corticóides (91).

Segundo a AAO-HNS e a SEORL-CCC não há qualquer benefício na integração de vasodilatadores na terapêutica da SSNI, uma vez que não há evidência científica que suporte a sua utilização. Adicionalmente, estes agentes apresentam importantes efeitos secundários que limitam a sua utilização tais como hemorragias, hipotensão arterial, arritmias, convulsões, colapso circulatório e interações medicamentosas (1,35).

8. Conclusão

Considerando que a etiologia subjacente à SSNI permanece desconhecida torna-se claro que o tratamento permaneça igualmente controverso. Ao longo dos anos, vários métodos terapêuticos têm vindo a ser alvo de estudo salientando-se a CSO, a CSEV, a CIT, a OH, as substâncias vasodilatadoras e os antivíricos.

Apesar dos estudos mais recentes se mostrarem incongruentes relativamente à eficácia da CS, esta permanece como terapêutica de primeira linha no tratamento da SSNI, sendo inclusivamente utilizada como controlo na avaliação de outras terapias. Segundo a AAO-HNS o tratamento deverá ser iniciado logo após o diagnóstico, e idealmente até 14 dias desde o início da sintomatologia. O corticóide a utilizar deverá ser um dos seguintes em toma única diária: prednisona 1 mg/kg/dia (com uma dose máxima de 60 mg/dia), metilprednisolona 48 mg/dia ou dexametasona 10 mg/dia, sendo que a dose máxima de corticóide deverá manter-se por 7 a 14 dias, havendo uma diminuição progressiva da mesma após esse período (1). Por sua vez, a SEORL-CCC considera que a CS poderá ser implementada até 45 dias após o início dos sintomas, devendo ter uma duração de 25 dias, com diminuição gradual da dose de 5 em 5 dias. Quanto ao corticóide a implementar, as recomendações são as mesmas que as sugeridas pela AAO-HNS, sendo a dexametasona substituída por deflazacorte (1.5 mg/kg/dia) (35).

A CIT apresenta-se como uma proposta terapêutica mais apelativa uma vez que associa o benefício da corticoterapia a um painel de efeitos adversos meramente locais. Na sua maioria, os estudos referem igual eficácia quando se compara o uso de CS a CIT devendo ser ponderadas outras variáveis, nomeadamente comorbilidades e preferências do paciente, na escolha da modalidade de tratamento. Segundo a AAO-HNS, o corticóide a aplicar deverá ser dexametasona (24 mg/ml ou 16 mg/ml) ou metilprednisolona (40 mg/ml ou 30 mg/ml), num total de 3 a 4 sessões, com intervalos de 3 a 7 dias (1). Já a SEORL-CCC defende que o tratamento IT deve ser realizado com uma dose semanal, durante 3 semanas, sendo recomendada a metilprednisolona (1 ml de uma diluição de 40 mg/2 ml) ou a dexametasona (0.9 ml de uma diluição de 8 mg/ml) (35). Quanto à CIT de resgate, esta tem vindo a ser amplamente utilizada, com estudos que suportam a sua eficácia quando o tratamento inicial com CS falha. O tratamento inicial com corticoterapia combinada pode ser uma alternativa apresentada ao paciente segundo a SEORL-CCC (35), embora não haja total concordância entre os estudos mais recentes relativos ao tema.

Por sua vez a OH poderá ser oferecida ao paciente com SSNI no espaço de 3 meses após o início da sintomatologia segundo a AAO-HNS, não sendo especificado o número, duração e pressão a utilizar durante as sessões (1). Informação distinta é avançada pelo *European Committee for Hyperbaric Medicine* segundo o qual a OH deve ser iniciada preferencialmente nas primeiras 2 semanas após início dos sintomas de SSNI, podendo ser oferecida até um mês após o início da sintomatologia (82).

Os restantes agentes (antiviricos e vasodilatadores) não apresentam benefícios no tratamento da SSNI pelo que não deverão ser integrados no plano terapêutico dos pacientes.

Dependendo dos défices auditivos, os indivíduos com SSNI encontram limitações importantes na perceção auditiva com consequentes repercussões a nível da interação social e, em última instância, diminuição da qualidade de vida geral. Assim sendo, torna-se fulcral o tratamento adequado da SSNI uma vez que afeta uma das capacidades vitais do ser humano, a comunicação.

Concluindo, torna-se clara a necessidade de mais estudos sobre a SSNI quer em termos etiológicos quer em termos terapêuticos. Estes estudos deverão ser realizados com amostras populacionais maiores e metodologicamente deverão ser melhor definidos e *standardizados* garantindo assim uma maior validade científica e aplicabilidade clínica.

9. Referências Bibliográficas

1. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2012;146(3 SUPPL):S1-35.
2. Shin JJ, Rauch SD. Sudden sensorineural hearing loss. *Evidence-Based Otolaryngol.* 2008;375:273-92.
3. Chau JK, Lin JR, Atashband SS, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1011-21.
4. Bayoumy AB, Van der Veen EL, Ru AJ. Assessment of Spontaneous Recovery Rates in Patients With Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Jama Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;144(8):655-6.
5. Nosrati-Zarenoe R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol Neurotol.* 2012;33(4):523-31.
6. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope.* 1984;94(5, pt 1):647-61.
7. Olzowy B, Osterkorn D, Suckfull M. The incidence of sudden hearing loss is greater than previously assumed. *MMW Fortschr Med.* 2005;147(14):37-9.
8. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol.* 1996;17(4):529-36.
9. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Results drawn from the Swedish national database. *Acta Oto - Laryngol.* 2007;127(11):1168-75.
10. Schreiber B, Agrup C, Haskard D, Luxon L. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010;375(9721):1203-11.
11. Xenellis J, Karapatsas I, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Tzagkaroulakis M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors. *J Laryngol Otol.* 2006;120(9):718-24.
12. Fazal MT, Jedlowski PM, Cravens RB, Erstad BL. Evaluation and Treatment of Acute and Subacute Hearing Loss: A Review of Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy.* 2017;37(12):1600-16.
13. Ahmadzai N, Kilty S, Wolfe D, Bonaparte J, Schramm D, Fitzpatrick E, et al. A protocol for a network meta-analysis of interventions to treat patients with sudden sensorineural hearing loss. *Syst Rev.* 2018;7(1):1-8.
14. Khater A, El-Anwar MW, Nofal AAF, Elbahrawy AT. Sudden sensorineural hearing loss: Comparative study of different treatment modalities. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22(3):245-9.
15. Amarillo E, Hernández-García E, Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, Durio E, et al. Sordera súbita: Encuesta nacional en España. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67(2):59-65.
16. Eskander G. Protocol for Management of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Using Evidence- Based Medicine. *Ann Otol Rhinol.* 2018;5(2):1207.
17. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review of Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Trends Amplif.* 2011;15(3):91-105.
18. Shikowitz M. Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Med Clin North Am.* 1991;75(6):1239-50.
19. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. Aktuelle stichprobe zur epidemiologie des idiopathischen hörsturzes. *Laryngorhinootologie.* 2009;88(8):524-7.
20. Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, et al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S30-3.
21. Alexander TH, Harris JP. Incidence of Sudden Sensorineural Hearing Loss: *Otol Neurotol.* 2013;34(9):1586-9.
22. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(1):1-15.

23. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(4):554-61.
24. Burghiu-Hobeanu IM, Zainea V. Considerations on anatomy and pathophysiological notions concerning the inner ear. *Arch Balk Med Union.* 2017;52(1):50-6.
25. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005;26(2):151-60.
26. Vasama JP, Linthicum FH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(6):527-32.
27. Hall SJ, McGuian JA, Rocks MJ. Red blood cell deformability in sudden sensorineural deafness: another aetiology? *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16(1):3-7.
28. Simmons FB. Theory of Membrane Breaks in Sudden Hearing Loss. *Arch Otolaryngol.* 1968;88(1):41-8.
29. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope.* 1971;81(9):1462-74.
30. Li G, You D, Ma J, Li W, Li H, Sun S. The Role of Autoimmunity in the Pathogenesis of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Neural Plast.* 2018;2018:1-9.
31. Gopen QS, Keithley EM, Harris JP. Mechanisms underlying autoimmune inner ear disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2006;3(1):137-42.
32. Xia M, Zhang HB, Liu F, Yin HY, Xu AT. Impaired CD4+CD25+regulatory T cell activity in the peripheral blood of patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2008;265(9):1027-33.
33. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocal JR. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera subita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(2):144-57.
34. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: Is it viral? *Orl.* 2008;70(1):52-60.
35. Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, Lavilla MJ, Plaza G. Update on consensus on diagnosis and treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringologica Española.* 2018;(18).
36. Rauch SD. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *N Engl J Med.* 2008;359(8):833-40.
37. World Health Organization. Grades of hearing impairment [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 7]. Available from: https://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/
38. Plontke SK. Diagnosis and therapy of sudden hearing loss. *Laryngorhinootologie.* 2017;16(10):S103-22.
39. Metrailler AM, Babu SC. Management of sudden sensorineural hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(5):403-6.
40. Weiss D, Böcker AJ, Koopmann M, Savvas E, Borowski M, Rudack C. Predictors of hearing recovery in patients with severe sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol - head neck Surg.* 2017;46(1):1-10.
41. Atay G, Kayahan B, Çınar B, Saraç S, Sennaroğlu L. Prognostic Factors in Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Balkan Med J.* 2016;33(1):87-93.
42. Siegel L. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1975;8(2):467-73.
43. Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T. Sudden deafness : long-term follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(6):458-63.
44. Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, Baki A, Yiğit Ö. Recovery of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Int Adv Otol.* 2015;11(2):122-6.
45. Yu H, Li H. Association of Vertigo With Hearing Outcomes in Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss - A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;144(8):677-83.
46. Cho C, Choi Y. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study using interaction effects. 2013;79(4):466-70.
47. Xie S, Qiang Q, Mei L, He C, Feng Y. Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with adjuvant hyperbaric oxygen therapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2018;275(1):47-51.
48. Lee HY, Kim DK, Park YH, Cha WW, Kim GJ, Lee SH. Prognostic factors for profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss : a multicenter retrospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(1):143-9.
49. Marx M, Younes E, Chandrasekhar SS, Ito J, Plontke S, O'Leary S, et al. International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Ann*

- Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018;135(1):S55-7.
50. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Cochrane database of systematic reviews. 2013;CD003998.
 51. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The Efficacy of Steroids in the Treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss: A double-blind clinical study. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1980;106(12):772-6.
 52. Crane RA, Camilon M, Nguyen S, Meyer TA. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. Laryngoscope. 2014;125(1):209-17.
 53. Yu GH, Choi YJ, Jung HJ, Lim YS, Park SW, Cho CG, et al. A comparison of single-dose and multiple divided daily-dose oral steroids for sudden sensorineural hearing loss. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial; 2018. p. 1-6.
 54. Eftekharian A, Amizadeh M. Pulse steroid therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A randomized controlled clinical trial. Laryngoscope. 2016;126(1):150-5.
 55. Silverstein H, Choo D, Rosenberg S, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympani steroid treatment of inner ear disease and tinnitus. Ear, Nose Throat J. 1996;75(8):468-71.
 56. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. Otol Neurotol. 2001;22(1):18-23.
 57. El Sabbagh NG, Sewitch MJ, Bezdjian A, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2017;127(8):1897-908.
 58. Zhao D, Tong B, Wang Q, Hellstrom S, Duan M. A comparison of effects of systemic and intratympanic steroid therapies for sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis. J Otol. 2016;11(1):18-23.
 59. Swachia K, Sharma D, Singh J. Efficacy of oral vs. intratympanic corticosteroids in sudden sensorineural hearing loss. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2016;27(4):371-7.
 60. Qiang Q, Wu X, Yang T, Yang C, Sun H. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. Acta Otolaryngol. 2017;137(6):598-605.
 61. Lai D, Zhao F, Jalal N, Zheng Y. Intratympanic glucocorticosteroid therapy for idiopathic sudden hearing loss. Medicine (Baltimore). 2017;96(50):8955.
 62. Ermutlu G, Süslü N, Yılmaz T, Saraç S. Sudden hearing loss: an effectivity comparison of intratympanic and systemic steroid treatments. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2017;274(10):3585-91.
 63. Sugihara EM, Evans MA, Neumann M, Babu SC. The effect of intratympanic steroid injection frequency in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg. 2018;39(6):688-92.
 64. Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Otol Neurotol. 2011;32(5):774-9.
 65. Ng JH, Ho RCM, Cheong CSJ, Ng A, Yuen HW, Ngo RYS. Intratympanic steroids as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss? A meta-analysis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2014;272(10):2777-82.
 66. Li H, Feng G, Wang H, Feng Y. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Ther [Internet]. 2015;37(1):178-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.11.009>
 67. Dai Y, Lu L, Hou J, Yang X, Li H, Yang Y, et al. Intratympanic methylprednisolone perfusion as a salvage treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. J Laryngol Otol. 2017;131(5):404-10.
 68. Kordiš Š, Battelino S. The Role of High Dose Intratympanic Dexamethasone as Salvage Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. J Int Adv Otol. 2017;13(3):318-21.
 69. Liebau A, Pogorzelski O, Salt AN, Plontke SK. Hearing Changes after Intratympanic Steroids for Secondary (Salvage) Therapy of Sudden Hearing Loss: A Meta-Analysis Using Mathematical Simulations of Drug Delivery Protocols. Otol Neurotol. 2018;39(7):803-15.
 70. Gao Y, Liu D. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273(11):3699-711.

71. Jung DJ, Park JH, Jang JH, Lee KY. The efficacy of combination therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2016;126(8):1871-6.
72. Han X, Yin X, Du X, Sun C. Combined Intratympanic and Systemic Use of Steroids as a First-Line Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Otol Neurotol*. 2017;38(4):487-95.
73. Ashtiani MK, Firouzi F, Bastaninejad S, Dabiri S, Nasirmohtaram S, Saeedi N, et al. Efficacy of systemic and intratympanic corticosteroid combination therapy versus intratympanic or systemic therapy in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(1):89-97.
74. Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, Vital V, Maroudias N, Markou K. Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(1):103-10.
75. Demirhan H, Gökdoğan AR, Hamit B, Yürekli Altındağ MF, Yiğit Ö. Contribution of intratympanic steroids in the primary treatment of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(7):648-51.
76. Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, Masci E, Ferraro D, Mancini P. Does the addition of a second daily session of hyperbaric oxygen therapy to intratympanic steroid influence the outcomes of sudden hearing loss? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):272-6.
77. Bennett M, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(1):CD004739.
78. Eryigit B, Ziylan F, Yaz F, Thomeer H. The effectiveness of hyperbaric oxygen in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Eur Arch oto-rhino-laryngology*. 2018;275(12):2893-904.
79. Chi TH, Chiang MC, Chen RF, Yuan CH. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to conventional treatment modalities influence the outcome of soldiers with idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *J R Army Med Corps*. 2018;164(2):69-71.
80. Hosokawa S, Hosokawa K, Takahashi G, Sugiyama KI, Nakanishi H, Takebayashi S, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy as Concurrent Treatment with Systemic Steroids for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Comparison of Three Different Steroid Treatments. *Audiol Neurotol*. 2018;23(3):145-51.
81. Rhee TM, Hwang D, Lee JS, Park J, Lee JM. Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;
82. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24-32.
83. Pezzoli M, Magnano M, Pezzoli L, Maffi L. Hyperbaric oxygen therapy as salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss : a prospective controlled study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;272(7):1659-66.
84. Psillas G, Giaglis GD, Markou K. Hyperbaric oxygen as salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2015;11(1):39-44.
85. Alimoglu Y, Inci E. Is hyperbaric oxygen therapy a salvage treatment option for sudden sensorineural hearing loss? *J Laryngol Otol*. 2016;130(10):943-7.
86. Ajduk J, Ries M, Trotic R, Marinac I, Vlatka K, Bedekovic V. Hyperbaric Oxygen Therapy as Salvage Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Int Adv Otol*. 2017;13(1):61-4.
87. Almosnino G, Holm JR, Schwartz SR, Zeitler DM. The Role of Hyperbaric Oxygen as Salvage Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(10):672-6.
88. Awad Z, Huins C, Dd P. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(8).
89. Övet G, Alata N, Kocacan FN, Selver S, Görgülü H, Güzelkara F, et al. Sudden sensorineural hearing loss: Is antiviral treatment really necessary? *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2015;36(4):542-6.
90. Agarwal L, Dd P. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(4).
91. Sousa M, Cazemier S, Stegeman I, Thomeer H. Use of Vasodilators In Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2017;13(3):399-403.

