



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Surdez súbita e oxigenoterapia hiperbárica**

Pedro Afonso da Mata Rodrigues

---

**MAIO'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Surdez súbita e oxigenoterapia hiperbárica**

Pedro Afonso da Mata Rodrigues, nº 15431

**Orientado por:**

Dr. Marco António Cabrita Simão

---

**MAIO'2017**

## Resumo

Este trabalho tem como objectivo abordar o tema da surdez súbita (SS) destacando a Oxigenoterapia Hiperbarica (OHB) como modalidade de tratamento, através de uma revisão sistemática da literatura científica actualizada.

A SS é definida como uma perda de audição neurosensorial superior a 30 dB, em três frequências consecutivas, com instalação até 72 horas. A etiologia é desconhecida na grande maioria dos casos, havendo algumas teorias que a procuram explicar.

O tratamento da surdez súbita é ainda pouco consensual, sendo os corticósteroides os agentes mais comumente utilizados na prática clínica.

A OHB é uma terapêutica promissora, que tem sido alvo de vários estudos para tentar demonstrar os seus benefícios, no entanto, ainda não estão totalmente comprovados. É importante compreender melhor a fisiopatologia da SS e da OHB para melhorar a qualidade dos cuidados. A OHB permite aumentar a tensão de oxigénio na cóclea e reduz a resposta inflamatória local.

Vários autores destacam os benefícios da OHB como terapia adjuvante e de resgate. A OHB deve ser considerada para doentes que não recuperaram a audição após tratamento convencional inicial pois confere um efeito terapêutico adicional substancialmente significativo após uma terapêutica inicial com corticósteroides.

## Abstract

This review addresses sudden deafness (SS) highlighting Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) as a treatment, through a systematic review of updated scientific literature.

SS is defined as a sensorineural hearing loss greater than 30 dB, in three consecutive frequencies, with installation up to 72 hours. The etiology is unknown in the vast majority of cases but there are some theories that try to explain it.

The treatment of sudden deafness is still debatable, but corticosteroids are the most commonly used agents in clinical practice.

HBOT is a promising therapy that has been the subject of several studies that try to demonstrate its benefits, however, they are not yet proven. It is important to better understand the pathophysiology of SS and HBO to improve the quality of care. HBO

increases the oxygen tension in the cochlea and reduces the local inflammatory response.

Several authors highlight the benefits of HBO as adjuvant and rescue therapy. OHB should be considered for patients who have not recovered from hearing after initial conventional treatment as it provides a substantial additional therapeutic effect after initial corticosteroid therapy.

**Palavras-chave:** Surdez súbita; oxigenoterapia hiperbárica, terapêutica de resgate, terapêutica adjuvante

**Key words:** Sudden hearing loss; hiperbaric oxygen therapy, salvage therapy, adjuvante therapy

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Índice

Resumo.....	3
Abstract .....	3
Introdução .....	6
Etiologia .....	7
Fisiopatologia.....	7
Tratamento .....	8
Oxigenoterapia Hiperbárica - OHB.....	8
Fisiopatologia da OHB.....	9
Efeitos adversos .....	11
OHB como tratamento adjuvante .....	11
OHB como tratamento de resgate .....	13
Prognóstico.....	14
Discussão/Conclusão.....	15
Agradecimentos.....	17
Anexos.....	18
Bibliografia .....	19

## Introdução

Este trabalho tem como objectivo abordar o tema da surdez súbita (SS) destacando a Oxigenoterapia Hiperbarica (OHB) como modalidade de tratamento, através de uma revisão sistemática da literatura científica actualizada.

O termo surdez súbita refere-se, especificamente, a uma hipoacusia neurosensorial, apesar de as hipoacusias de condução também se poderem apresentar como uma perda súbita da audição. Este tipo de hipoacusia resulta de alterações na transdução mecano-eléctrica e/ou na transmissão do sinal eléctrico ao longo da via auditiva para o sistema nervoso central (1).

A Hipoacúsia Neurosensorial Súbita (HNSS) ou Surdez subita (SS) é definida como uma perda de audição neurosensorial superior a 30 dB, em três frequências consecutivas, com instalação até 72 horas. Alguns pacientes descrevem que se instala de forma súbita e outros dizem ser rapidamente progressiva, num período de algumas horas a dias (1). Estimativas sobre a incidência anual da SS variam entre 5 a 20 casos por 100 000 habitantes/ano (2).

A gravidade da perda de audição varia entre doentes e é, quase sempre, unilateral (98-99% dos casos). A perda auditiva poderá ser permanente ou remitir de forma parcial ou total, mesmo sem tratamento. Pensa-se que exista algum grau de melhoria espontânea em 32 a 65% (outra). Uma recuperação para valores inferiores ou iguais a 20 dB de perda audiométrica, em relação ao valor basal é considerado um "bom resultado" e é esperada em cerca de 25% dos doentes tratados (3).

A hipoacúsia pode variar de, ligeira a cofose, e atingir qualquer frequência do espectro auditivo. Poderá ainda estar associada a acufenos (70% dos casos), vertigens de intensidade variável (40%), sensação de preenchimento aural ou cefaleias (3).

Os factores de pior prognóstico estabelecidos são a hipoacúsia profunda ou cofose, vertigem associada, início do tratamento depois de 10 a 14 dias após o início dos sintomas, factores de risco vasculares ou ausência de resposta após uma semana de tratamento.

## Etiologia

Cerca de 10 a 20% dos casos de Surdez Súbita têm uma causa concreta, sendo alguns exemplos, trauma, doença de Ménière, schwannoma do VIII par, medicação ototóxica, esclerose múltipla, não sendo estas abordadas nesta revisão sistemática.

A maioria dos casos, no entanto, é diagnosticada como idiopática - Surdez Súbita Idiopática (SSI) ou Hipoacusia Neurosensorial Súbita (HNSI). A componente idiopática, significa, como em tantos outros casos na medicina, que não é possível estabelecer a causa da surdez, após estudo clínico com recurso a exames complementares de diagnóstico, ou seja, a causa é desconhecida.

Algumas das hipóteses propostas para explicar esta patologia foram oclusão vascular, infecção viral, rotura da membrana do ouvido interno, mecanismos auto-imunes, entre outras.

## Fisiopatologia

A cóclea por ser irrigada apenas por uma artéria terminal, a artéria labiríntica, torna o ouvido interno mais susceptível a alterações da circulação sanguínea. A oclusão desta artéria de forma total e permanente poderia justificar a perda súbita de audição, mas não seria suficiente para explicar o porquê da recuperação audiométrica frequente, nem a ausência de fibrose e ossificação coclear, em estudos post-mortem de indivíduos que sofreram surdez súbita (3).

Surgiu assim a noção de hipoperfusão sanguínea dentro da teoria vascular, como causa da disfunção coclear. Ocorreria devido a fenómenos de obstrução parcial ou temporária, em alternativa por hiperviscosidade sanguínea, a qual levaria a uma redução da oxigenação da cóclea.

A stria vascularis e o órgão de Corti são componentes cocleares com grande consumo de oxigénio (4). Laboratorialmente foi demonstrada a diminuição da pressão parcial de oxigénio na perilinfa de doentes com HNSI/SSI, o que pode explicar a recuperação audiométrica, em alguns indivíduos, quando existe reperfusão adequada através do conceito de "penumbra isquémica " (3).

## Tratamento

O tratamento da SS depende da sua etiologia, caso esta seja estabelecida . Caso contrário, perante uma SSI, deve-se implementar uma terapêutica empírica, que idealmente, é iniciada o mais rápido possível.

Várias modalidades terapêuticas têm sido aplicadas para tratar esta doença, com destaque para os corticoesteróides orais e intratimpânicos. As opções terapêuticas sugeridas, com base na evidência científica das Guidelines da Academia Americana de Otorrinolaringologia são: a corticoterapia, como terapêutica inicial e a Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) até 3 meses após o diagnóstico de SSI (5). Outros tratamentos farmacológicos como, antivirais, trombolíticos, vasodilatadores, substâncias vasoativas e antioxidantes, segundo a mesma guideline, não devem ser prescritos rotineiramente pois, com base em ensaios clínicos randomizados, há maior riscos que benefícios (5).

A OHB é utilizada como tratamento de primeira linha adjuvante em vários centros especializados europeus, não sendo ainda aceite pela FDA - Food and Drug Administration. Consta, no entanto, na lista de indicações da Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Apesar de já terem sido usados muitos protocolos de tratamento, os corticoesteróides são os agentes mais utilizados no tratamento da surdez súbita. No entanto, aproximadamente 30-50% dos pacientes têm uma má resposta à corticoterapia oral ou intravenosa e apenas 61% atingem uma recuperação total. Como tal, o tratamento standard para esta condição é controverso.(6)

### Oxigenoterapia Hiperbárica - OHB

A OHB tem sido usada como tratamento para surdez súbita desde 1979. No entanto, a informação sobre o prognóstico da doença, quando tratada com OHB é ainda limitada. Este tratamento tem sido usado em monoterapia ou em conjunto com outro tipo de tratamentos médicos.

## Fisiopatologia da OHB

A OHB pode ser usada para resolver a hipoxemia, pois baseia-se na administração de oxigénio a 100%, a uma pressão maior que a pressão atmosférica normal. Esta terapêutica aumenta a quantidade de oxigénio dissolvido no plasma, logo aumenta a distribuição de oxigénio aos tecidos, independentemente, da hemoglobina (7).

A OHB permite aumentar a tensão de oxigénio na cóclea até cerca de 450% do valor basal, compensando assim possíveis défices a nível da perfusão sanguínea (8). Numa artéria labiríntica, sem obstrução mecânica e cujo diâmetro pouco varia, o fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à viscosidade do sangue. Esta variável não é linear, pois depende também da viscosidade do plasma, do hematócrito, da agregação celular e da deformabilidade dos glóbulos vermelhos (RCD). A RCD já foi estudada como factor que predispõe à surdez súbita (9), sendo o principal factor condicionante na circulação sanguínea em capilares, em oposição ao hematócrito, que influencia mais a circulação nos grandes vasos. A OHB melhora a microcirculação ao aumentar o RCD e diminuir a viscosidade (10).

Se pensarmos numa infecção respiratória e na virémia que, por vezes, se associa e que, comprovadamente, pode alterar a RCD e a dinâmica da circulação microvascular, podemos estabelecer uma relação entre, a teoria vascular e a teoria viral, como causas da surdez súbita (5). Independentemente do tipo de lesão inicial, as várias teorias parecem ter em comum o recrutamento de células inflamatórias, edema, alterações da permeabilidade vascular e da microcirculação. Estas alterações metabólicas, podem prejudicar o metabolismo oxidativo, função das células e desencadear fenómenos de apoptose e morte de tecidos. A OHB promove uma vasoconstrição hiperóxica com diminuição do edema isquémico nos tecidos. Tendo em conta os efeitos a nível tecidular da OHB, pensa-se que esta contribua também para a reposição do metabolismo normal e interrompa eventuais fenómenos de apoptose, independentemente do factor etiopatogénico.

Em 2015, um grupo de investigadores procurou compreender melhor os efeitos da OHB na componente fisiopatológica inflamatória da surdez súbita. Os resultados sugerem que a OHB na surdez súbita reduz a resposta inflamatória. (11)

Recentemente, hipóteses sobre as causas de SS têm-se focado na resposta inflamatória crónica. A contagem de leucócitos e dos seus subtipos são considerados

marcadores clássicos da resposta inflamatória (11). O rácio neutrófilo para linfócito (neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR) é um novo marcador da resposta inflamatória que pode ser obtido rapidamente e já pode ser rotineiramente medido em análises sanguíneas, sem qualquer custo adicional. O NLR foi considerado superior à contagem de leucócitos como indicador prognóstico de inflamação sistémica, em pneumonias adquiridas na comunidade, doença cardíaca isquémica, colite ulcerosa, apendicite e cancro (12-15).

Estudos recentes têm demonstrado que o rácio NLR está significativamente elevado em doentes com surdez súbita e que esses valores elevados estão associados a uma perda elevada de audição e mau prognóstico (16-18). No entanto, a maioria dos estudos que analisaram factores prognósticos não avaliaram se a terapia que era administrada a doentes com SS tinha influencia nestes factores prognósticos.

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que a OHB alivia o processo inflamatório em muitas doenças como feridas crónicas, acidente vascular cerebral isquémico, lesão cerebral traumática, pancreatite aguda, e síndrome de resposta inflamatória sistémica (19-23). Colocou-se a hipótese de que a OHB reduz a resposta inflamatória nos doentes com surdez súbita por diminuir a expressão de marcadores inflamatórios como a contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, NLR e PCR, o que sugere um mecanismo novo e elucidado da OHB para a surdez súbita .

O tratamento da SS está ainda mal estabelecido, muito por causa da sua etiopatogenese desconhecida. Como os corticosteróides são o tratamento mais usado para a SS, a hipótese de que esta seja uma doença auto imune, na qual a inflamação tem um papel preponderante na patogénese, tem sido recentemente destacado. Os níveis de marcadores inflamatórios como neutrófilos, interleucinas 6 (IL-6) e o factor de necrose tumeral (TNF) estão elevados nos doentes com surdez súbita e este aumento foi associado com a agressividade e prognóstico da doença (10). Hiramatsu et al (24), descobriram que polimorfismos na IL-6 estão associados a um aumento do risco de surdez súbita. No entanto, os detalhes do mecanismo de tratamento da doença, quer por corticosteroides, quer por OHB, ainda não estão esclarecidos.

Estudos clínicos e científicos, cada vez mais indicam que a OHB, em monoterapia ou como terapia adjuvante, parece ter efeitos benéficos no tratamento da resposta inflamatória aguda ou processos inflamatórios, secundários a isquemia ou lesões. Por exemplo, Yu et al (23) demonstraram que OHB reduz a resposta inflamatória na pancreatite aguda ao inibir a expressão de IL-2, IL-6 e TNF-alfa e a

ativação de NF-kB. Wilson et al (25) demonstraram que OHB alivia a inflamação articular e reduz a dor de característica mecânica em modelos de animais com artrite. Demonstraram também que a OHB suprime a resposta imune a antígenos, reduz os leucócitos circulantes e induz mudanças imunológicas que prolongam a sobrevivência de um autotransplante (26).

Pelos princípios fisiopatológicos e terapêuticos descritos, a OHB apresenta um potencial evidente no tratamento da SSI. Em 2004, na conferência de Consenso do European Committee for Hyperbaric Medicine, a OHB foi classificada como tipo 2, ou seja, recomendada, baseada num nível C de evidência e como tal, foram incentivados a realização de mais estudos. A Guideline de 2012 da Academia Americana de Otorrinolaringologia recomenda a OHB com um nível B de evidência.

## Efeitos adversos

A OHB é actualmente aceite e usada em muitas patologias relacionadas com isquemia e/ ou hipoxemia (27). É considerada segura e as complicações são raras, se seguidos os protocolos standard actuais. Apesar do risco de efeitos adversos graves ser reduzido, existem alguns riscos, nomeadamente, barotrauma, lesões nos sinus e pulmões devido às mudanças de pressão, agravamento temporário de miopia, claustrofobia e envenenamento por oxigénio. A disfunção da trompa de eustáquio é a complicação mais comum (28). Efeitos secundários major não foram observados, na grande maioria dos estudos revistos.

## OHB como tratamento adjuvante

Apesar de não ser reconhecida como terapêutica standard para a surdez súbita, a OHB tem mostrado proporcionar um efeito adicional benéfico significativo, quando usado em combinação com a terapia corticoesteróide (28).

Em 2004, Topuz e colegas (29) compararam 34 doentes, nos quais foi administrada a OHB em conjunto com o tratamento standard (prednisona, Rheomacrodex [dextran 40], diazepam, e pentoxifilina) vs 21 doentes que receberam apenas a terapêutica standard. Descobriram uma maior taxa de recuperação, definida

como ganho de pelo menos 10dB em PTA, no grupo submetido à terapia conjunta. No entanto, o tempo que decorreu entre o tratamento e as melhorias não foi referido (29).

Os outcomes de tratamento da surdez súbita são, significativamente melhores se, a OHB for combinada com terapêuticas convencionais. Em 2011 Alimoglu et al. (30) compararam, em 217 pacientes, a eficácia de 4 tratamentos: corticosteroides orais, OHB em conjunto com corticosteroides orais, corticosteroides intratimpânicos e OHB exclusivamente. Obtiveram melhores respostas terapêuticas e recuperação total no tratamento com corticosteroides orais em conjunto com OHB (86,88% - resposta terapêutica / 42,6% - recuperação total), seguidos do grupo tratado com corticosteroides orais exclusivamente (63,79%/ 19%). Os piores resultados foram os do grupo de corticosteroides intratimpânicos (46,5%/ 11,6%) e da OHB (43,85%/ 17,5%) ( $p < 0.05$ ). Desta forma concluíram que, o tratamento da SSI com corticosteroides orais em conjunto com OHB tem maior probabilidade de sucesso do que corticosteroides orais, corticosteroides intratimpânicos e OHB em monoterapias.

Capuano et al. (31) recomendam a OHB como rotina terapêutica associado a corticosteroides intravenosos, para todos os pacientes. Segundo os mesmos, para se obterem melhores resultados, esta terapia deve ser iniciada nos primeiros 14 dias após o diagnóstico. Os autores analisaram um total de 300 pacientes, divididos aleatoriamente em 3 grupos, que receberam terapêuticas diferentes. O grupo A com terapêutica corticosteróide intravenosa (IVS), o grupo B com OHB em exclusivo e o grupo C com as duas terapêuticas (IVS + OHB). O grupo A teve uma taxa de resposta à terapêutica e recuperação total de 84% e 58%, respectivamente, independentemente do nível inicial de audição. Neste estudo, os autores demonstraram que a terapêutica combinada IVS + OHB melhora, significativamente a audição, independentemente da perda audiométrica inicial. Ao compararem as taxas de recuperações dos 3 grupos perceberam que a adição da OHB aos corticosteróides contribuí para uma melhor recuperação, do que os corticosteroides ou OHB em monoterapias. Além disso, observaram que a OHB e os corticosteróides, em monoterapia, tiveram resultados semelhantes, o que lhes permitiu concluir que a OHB é tão eficaz como a terapêutica médica e que, quando há uma contra-indicação para a corticoterapia, a OHB é crucial. Em todos os grupos houve uma melhoria significativa nos casos em que a terapêutica foi iniciada nas primeiras duas semanas ( $p < 0.05$ ) e a hipercolesterolemia ( $>240\text{mg/dL}$ ) causou respostas significativamente piores ( $p < 0.05$ ) (31).

Quando a OHB é combinada com corticoesteróides, os efeitos positivos dos corticoesteróides, em reduzir a permeabilidade vascular, edema, resposta inflamatória, somam-se à prevenção de otites serosas, um dos efeitos secundários da OHB (31).

Bennet et al. (32,33), realizaram uma revisão sistemática para investigar eventuais benefícios da OHB na SSI, com base em 7 artigos e analisando 392 pacientes. Dois desses artigos não mostraram melhorias significativas no limiar auditivo ( $P=0.16$ ), no entanto, mostraram uma melhoria de 25% na média de tons puros ( $P=0.02$ ). Os restantes 5 artigos permitiram aos investigadores concluir que é necessário tratar 5 doentes com SSI para se obter uma melhoria de 220/0 na média de tons puros ( $P=0.03$ ). Estes resultados devem contudo ser cuidadosamente interpretados, devido ao pequeno número da amostra e questões metodológicas. Além disso, os autores concluíram também que, não há evidência de um efeito benéfico da OHB para SSI crónica.

Liu et al. (34) distribuíram os doentes por 3 grupos de acordo com a perda audiométrica inicial, (menos grave, grave e profunda) conseguiram concluir que há maior benefício terapêutico para perdas audiométricas mais graves.

## OHB como tratamento de resgate

Um estudo de 2008 realizado em Portugal, no Hospital Pedro Hispano no Porto, procurou estudar a utilidade da OHB na surdez súbita após falência da corticoterapia oral. Estes investigadores concluíram que, a OHB como tratamento resgate após terapia corticosteroide, pode ser benéfica em alguns pacientes. No entanto, consideram que, ainda são precisos estudos sobre a evolução natural da doença após corticoterapia, e que estudos futuros deveriam abordar um maior número de pacientes.

Houve bastantes estudos sobre a OHB, tendo sido usada em diferentes opções e durações, no tratamento da surdez súbita. Um estudo recente procurou mostrar que, a OHB como terapêutica de resgate melhora, significativamente, o prognóstico nos doentes em que, a terapêutica inicial tenha falhado, independentemente da audição inicial. A taxa de recuperação total, que inclui os grupos com uma recuperação completa, uma boa recuperação e uma recuperação moderada, foi de 46,1%. Os autores compararam os resultados de doentes tratados com OHB, como terapêutica de resgate, com doentes que não receberam mais nenhum tipo de tratamento (61). Concluíram que, a OHB deve ser considerada para doentes que não recuperaram a audição após

tratamento inicial, uma vez que confere um efeito terapêutico adicional, substancialmente significativo, após uma terapêutica inicial com corticosteroides (38).

## Prognóstico

Os prognósticos para a recuperação são dependentes de vários factores incluindo, a idade do doente, a presença de vertigens no início dos sintomas, o grau da perda audiométrica, a configuração audiométrica e o tempo entre o início dos sintomas e tratamento (7,9).

Um máximo de 32-65% dos casos de SSI podem recuperar espontaneamente (35). Apesar de um grande número de estudos observacionais sugerir um benefício terapêutico da OHB, não podemos ter certeza de que esse efeito não possa ser atribuído à recuperação espontânea (36).

## Discussão/Conclusão

A SS é uma patologia ainda com necessidade de investigação, para assim se esclarecer e compreender a etiologia e melhorar a terapêutica.

A OHB tem mostrado proporcionar um efeito adicional benéfico significativo, quando usado em combinação com a terapia corticoesteróide. Vários estudos referem os efeitos benéficos proporcionados pela OHB nesta patologia, mas mais estudos devem ser realizados.

Como tal penso que se deva encorajar a utilização da OHB, apesar de não ser reconhecido como terapêutica standard. Não podemos negar que a OHB tem um papel importante na terapêutica desta patologia, seja como tratamento inicial (associado a outras terapêuticas) seja como tratamento de resgate.

O custo, os potenciais efeitos adversos, a questão do benefício, da relevância clínica e da co-administração de outras terapêuticas, torna difícil estabelecer os benefícios/ riscos. A evidência suporta um possível benefício da OHB como terapia adjuvante no tratamento de casos de surdez súbita, quando usado dentro de 3 meses do início da perda de audição, com potencial benefício mais marcado nos casos mais graves, com perdas de audição mais marcadas e em pacientes mais novos. A OHB deve ser considerada para doentes que não recuperaram a audição após tratamento inicial, pois confere um efeito terapêutico adicional substancialmente significativo após uma terapêutica inicial com corticosteróides.

Um máximo de 32-65% dos casos de SSI podem recuperar espontaneamente (38). Apesar de um grande número de estudos observacionais sugerir um benefício terapêutico da OHB, não podemos ter certeza se esse efeito pode ou não ser atribuído à recuperação espontânea (38). Devemos considerar o grande impacto da OHB na qualidade de vida destes doentes, mesmo uma pequena melhoria da perda audiométrica faz com que este tratamento deva ser oferecido (38)

Os resultados dos estudos apresentados devem ser interpretados com cautela, pois muitos tinham por bases amostras relativamente pequenas. Outras limitações são o facto de serem de natureza retrospectiva, não randomizados e observacionais, com amostras pequenas e o facto de o conceito de melhoria não ser uniforme nos diversos estudos avaliados, o que pode não permitir estabelecer adequadamente os efeitos terapêuticos da OHB.

Será importante realizar mais estudos em populações maiores, estudar melhor a etiologia, uniformizar os protocolos de tratamento e procurar tratar precocemente.

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Óscar Dias e ao meu orientador Dr. Marco António Cabrita Simão por me terem permitido ter o prazer de desenvolver este trabalho.

## Anexos

### Anexo 1. Resumo da guideline de 2012 da academia americana de otorrinolaringologia para a OHB na SSI

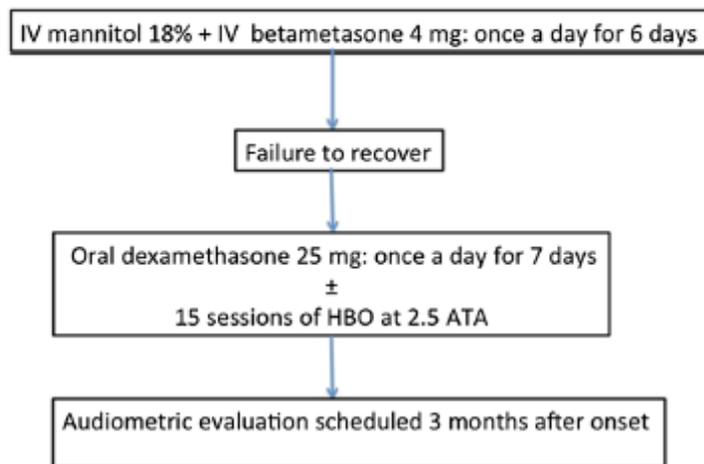
**Table 10.** Summary of Hyperbaric Oxygen Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss

---

Younger patients respond better to hyperbaric oxygen therapy (HBOT) than older patients (the age cutoffs varied from 50-60 years).<sup>173,235-238</sup>  
Early HBOT is better than late HBOT (early is defined from 2 weeks to 3 months).<sup>173,177,235,236,238-241</sup>  
Patients with moderate to severe hearing loss benefit more from HBOT than those with mild hearing loss (moderate hearing loss cutoff was usually at 60 dB).<sup>168,170-172,242-244</sup>  
Results of studies detailing effectiveness of HBOT depend on the choice of outcome measures.<sup>166</sup>

---

### Anexo 2. Esquema terapêutico sem resposta a corticoterapia inicial seguido de OHB



**Fig. 1** Depicts the duration and dosing of primary treatment. IV: intravenous. Failure to recover: worsening of hearing, no recovery of hearing or an average hearing improvement <10 dB

## Bibliografia

1. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, et al. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif.* 2011;15:91-105.
2. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope.* 1984;94:647-661.
3. Oliveria N, Neves N, Duarte D, Fernandes T, Camacho O, Rodrigues M. Oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da surdez súbita. 2009
4. G. M. Cavallazzi. Relations between O<sub>2</sub> and hearing function. In: *Proceedings of Internal Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine, Milano (Italy)*, edited by : A. Marroni, G. Oriani and F. Wattel; 1996
5. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012
6. Li P, Zeng XL, Ye J, Yang QT, Zhang GH, Li Y: Intratympanic methylprednisolone improves hearing function in refractory sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Audiol Neurootol* 2011;
7. Gill AL, Bell CNA (2004) Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 97:385–395
8. Lamm K., Lamm C., and Arnold W..Effect of isobaric oxygen on the normal and noise damaged, hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv Otorhinolaryngol.* 1998
9. Hall Sj, Mcguigan JA, Rocks MJ. Red blood cell deformability in sudden sensorineural deafness: another aetiology? *Clin Otolaryngol.* 1991

10. Fattori B, De Iaco G., Vannucci G., Casani A., et al. Alternobaric and hyperbaric oxygen therapy in the immediate and long-term treatment of Meniere's disease. *Audiology*. 1996
11. Elkind MS. Inflammatory markers and stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:12-20.
12. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11:445-452.
13. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-230.
14. Hopf HW, Rollins MD (2007) Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal* 9:1183–1192
15. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP.; Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 1 O
16. Seo YJ, Jeong JH, Choi JY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Dis Markers*. 2014;2014:702807.
17. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34:1400-1404.
18. Ozler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg*. 2014;25:e260-e263.
19. Lisagors IL, Sondore A, Pupelis G, et al. Impact of hyperbaric oxygen therapy on the clinical course of acute pancreatitis and systemic inflammation response syndrome. *Anesteziol Reanimatol*. 2008;4:34-38.

20. Lee KL, Niu KC, Lin MT, et al. Attenuating brain inflammation, ischemia, and oxidative damage by hyperbaric oxygen in diabetic rats after heat stroke. *J Formos Med Assoc.* 2013;112: 454-462.
21. Lee YS, Chio CC, Chang CP, et al. Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke. *Mediat Inflamm.* 2013;2013:512978.
22. Zhang Y, Yang Y, Tang H, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates local brain metabolism, brain edema and inflammatory response in a blast-induced traumatic brain injury model in rabbits. *Neurochem Res.* 2014;39:950-960.
23. Yu X, Li YG, He XW, et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammatory response in acute pancreatitis by inhibiting NFkappaB activation. *Eur Surg Res.* 2009;42:130-135.
24. Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Neurogenet.* 2012;26:387-396.
25. Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain Res.* 2006;1098:126-128.
26. Erdmann D, Roth AC, Hussmann J, et al. Skin allograft rejection and hyperbaric oxygen treatment in immune-histoincompatible mice. *Undersea Hyperb Med.* 1995;22:395-399.
27. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2012;33:1142-1150.

28. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T: Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007
29. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;
30. Alimoğlu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M: Comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idiopathic sudden sensorineural hearing loss cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011
31. Capuano L, Cavaliere M, Parente G, Damiano A, Pezzuti G, Lopardo D, Iemma M: Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden hearing loss: is the routine application helpful? *Acta Otolaryngol* 2015;
32. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;
33. Bennett M, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus: a systematic review of randomized controlled trials. *J Laryngol Otol* 2005;119:791–8.
34. Liu SC, Kang BH, Lee JC, Lin YS, Huang KL, Liu DW, et al. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiotically controlled cases. *Clin Otolaryngol* 2011;
35. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007

36. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*. 2007

37. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;

38. Hosokawa S., Sugiyama K., Takahashi G., Hashimoto Y.. Hyperbaric Oxygen Therapy as Adjuvant Treatment for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss after Failure of Systemic Steroids. 2017