



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss[☆]



Gülin Ergun Taşdöven^{a,*}, Alper Tunga Derin^b, Neslihan Yaprak^b e Hasan Ümit Özçağlar^b

^a Van Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Van, Turquia

^b Akdeniz University, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Antalya, Turquia

Recebido em 15 de fevereiro de 2016; aceito em 2 de junho de 2016

Disponível na Internet em 29 de maio de 2017

KEYWORDS

Hyperbaric oxygen therapy;
Idiopathic sudden sensorineural hearing loss;
Oral steroid;
Ozone therapy

Abstract

Introduction: It is difficult to evaluate the effect of drugs clinically used for idiopathic sudden sensorineural hearing loss, mainly because its underlying mechanism remains unknown.

Objective: This study assessed the efficacy of hyperbaric oxygen therapy or ozone therapy in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, when either therapy was included with steroid treatment.

Methods: A retrospective analysis examined 106 patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss seen between January 2010 and June 2012. Those with an identified etiology were excluded. The patients were divided into three treatment groups: oral steroid only ($n=65$), oral steroid + hyperbaric oxygen ($n=26$), and oral steroid + ozone ($n=17$). Treatment success was assessed using Siegel criteria and mean gains using pre- and post-treatment audiograms.

Results: The highest response rate to treatment was observed in the oral steroid + ozone therapy group (82.4%), followed by the oral steroid + hyperbaric oxygen (61.5%), and oral steroid groups (50.8%). There were no significant differences in the response to treatment between the oral steroid and oral steroid + hyperbaric oxygen groups ($p < 0.355$). The oral steroid + ozone group showed a significantly higher response rate to treatment than the oral steroid group ($p = 0.019$). There were no significant differences between the oral steroid + hyperbaric oxygen and oral steroid + ozone groups ($p = 0.146$).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.002>

[☆] Como citar este artigo: Ergun Taşdöven G, Derin AT, Yaprak N, Özçağlar HÜ. The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:457–63.

* Autor para correspondência.

E-mail: gulinerergun@gmail.com (G. Ergun Taşdöven).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS CHAVE

Oxigenoterapia
hiperbárica;
Surdez súbita;
Esteróide oral;
Ozonioterapia

Conclusion: The efficiency of steroid treatment in patients with severe hearing loss was low. It was statistically ascertained that adding hyperbaric oxygen or ozone therapy to the treatment contributed significantly to treatment success.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

O papel da oxigenoterapia hiperbárica e da ozonioterapia na surdez súbita

Resumo

Introdução: É difícil avaliar o efeito dos fármacos clinicamente usados na surdez súbita idiopática, principalmente porque o seu mecanismo subjacente se mantém desconhecido.

Objetivo: Avaliar a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica ou ozonioterapia no tratamento de surdez súbita, quando uma ou outra terapia é incluída no tratamento com esteróides.

Método: Uma análise retrospectiva examinou 106 pacientes com surdez súbita atendidos entre janeiro de 2010 e junho de 2012. Aqueles com uma etiologia identificada foram excluídos. Os pacientes foram divididos em três grupos de tratamento: apenas esteróide oral (n=65), esteróide por via oral + oxigenoterapia hiperbárica (n=26) e esteróides por via oral + ozônio (n=17). O sucesso do tratamento foi avaliado com critérios de Siegel e os ganhos médios com audiogramas pré e pós-tratamento.

Resultados: A taxa de resposta mais elevada para o tratamento foi observada no grupo de esteróide + ozonioterapia (82,4%), seguida por grupos de esteróide oral + oxigenoterapia hiperbárica (61,5%) e esteróide oral (50,8%). Não houve diferenças significantes na resposta ao tratamento entre os grupos de esteróide oral e esteróides + oxigenoterapia hiperbárica ($p < 0,355$). O grupo de esteróide oral + ozônio apresentou uma taxa de resposta significativamente mais elevada ao tratamento do que o grupo de esteróide oral ($p = 0,019$). Não houve diferenças significantes entre os grupos de esteróide oral + oxigenoterapia hiperbárica e esteróide oral + ozônio ($p = 0,146$).

Conclusão: A eficiência do tratamento com esteróides em pacientes com perda auditiva grave foi baixa. Verificou-se estatisticamente que a adição de oxigenoterapia hiperbárica ou ozonioterapia ao tratamento contribuiu significativamente para o sucesso do tratamento.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A perda auditiva neurossensorial súbita idiopática (PANSSI) é uma doença otológica que exige diagnóstico e tratamento urgentes. PANSSI é comumente definida como perda auditiva de mais de 30 dB, que afeta três ou mais frequências, surge em menos de três dias, sem uma etiologia identificável.¹ A perda auditiva se desenvolve dentro de alguns segundos, minutos ou horas. Em vários estudos epidemiológicos feitos sobre a incidência de PANSSI, a taxa de recuperação espontânea é alta; a incidência real é estimada como muito superior a esse valor.

Embora vários fatores sejam responsáveis por sua etiologia, a maioria dos casos é idiopática. Embora existam mais de 100 causas consideradas, as teorias etiológicas amplamente aceitas são infecções virais, causas vasculares, distúrbios de membrana coclear e autoimunidade. Em muitos casos, no entanto, nenhuma causa aparente conseguiu ser demonstrada.²⁻⁴ A etiologia pode ser esclarecida em 10 a 15% dos casos e no restante o diagnóstico permanece como uma PANSSI.^{2,4,5}

Embora PANSSI recorra espontaneamente em 32 a 65% dos casos,⁶ a taxa relatada variou entre 49 e 89% quando os esteróides foram usados durante o tratamento.⁷ Os esteróides permanecem os medicamentos mais comumente usados para o tratamento de PANSSI.

A ideia de que PANSSI poderia ocorrer devido à hipóxia no aparelho coclear torna a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) uma escolha razoável. Geralmente, a OHB é recomendada para o tratamento de PANSSI como terapia clínica complementar de primeira linha.

Recentemente, a ozonioterapia tem sido usada como um tratamento complementar para as doenças em que processos inflamatórios são preponderantes e uma etiologia isquêmica é suspeitada. Ela é considerada um tratamento para PANSSI porque os seus efeitos, tais como aumento da distribuição de oxigênio, glicose e trifosfato de adenosina (ATP) para os tecidos isquêmicos, que, por sua vez, produz derivados reativos de oxigênio, resultam em vasodilatação, aumentam a quantidade de óxido nítrico, estimulam a angiogênese e promovem imunomodulação.

Nosso estudo incluiu 106 pacientes com PANSSI tratados em nossa clínica entre 2010 e 2012. Investigamos

retrospectivamente a eficácia dos protocolos de tratamento aplicados a pacientes com PANSSI e estudamos o papel da OHB ou ozonioterapia no tratamento de PANSSI, com terapia administrada como um suplemento ao tratamento com esteroides sistêmicos.

Método

Pacientes

Estudo retrospectivo com 106 pacientes com diagnóstico de PANSSI que se apresentaram no Departamento de Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Akdeniz University, entre janeiro de 2010 e junho de 2012. Os critérios de inclusão foram os mesmos para cada grupo de tratamento e incluíram perda auditiva neurossensorial unilateral com uma perda auditiva média de 30 dB em frequências consecutivas que se desenvolveram em até três dias. Os pacientes pediátricos, com doença de Ménière preexistente, tumores, trauma acústico, barotrauma, doença retrocolear, perda auditiva bilateral, aqueles com história de otite crônica na mesma orelha e aqueles com história de cirurgia da mesma orelha não foram incluídos no estudo. Os pacientes com uma causa identificada foram excluídos e apenas casos idiopáticos foram investigados. Casos bilaterais também não foram incluídos. Dos participantes, 62 (58,5%) eram do sexo masculino e 44 (41,5%) do feminino. A idade média foi de 50 ± 13 anos; o paciente mais velho tinha 81 anos, enquanto o mais jovem, 17. Todos os pacientes haviam repetido os testes audiológicos no primeiro, terceiro, quinto, sétimo e 15º dias de tratamento. De acordo com as diretrizes da *American Speech and Hearing Association*, a perda auditiva foi classificada como leve (26-40 dB), moderada (41-55 dB), moderada a grave (56-70 dB), grave (71-90 dB) e profunda ou total (91 dB ou mais), de acordo com os limiares tonais puros médios a 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz. A ressonância magnética temporal foi solicitada para todos os pacientes, para avaliar o meato acústico interno e o tronco cerebral.

Grupos de tratamento

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o protocolo de tratamento recebido: esteroide oral (Grupo A), esteroides por via oral + OHB (Grupo B) e esteroides por via oral + ozônio (Grupo C). O grupo de esteroide oral foi composto por 63 pacientes; o grupo esteroide oral + OHB por 26; e o grupo esteroide oral + ozônio, por 17. De acordo com protocolos da nossa clínica para PANSSI com esteroides orais, todos foram tratados com 1 mg/kg/dia de prednisona oral durante cinco dias; a dose máxima administrada a um paciente foi de 60 mg/dia, que, posteriormente, foi reduzida em 10 mg a cada dois dias; ao mesmo tempo, administrou-se uma combinação de 30 mg/dia por via oral do gastroprotetor lansoprazol e dieta isenta de sal. O tratamento com esteroide por via oral é prescrito para todos os pacientes de maneira rotineira. Durante os últimos seis anos, a oxigenoterapia hiperbárica e a ozonioterapia têm sido aplicadas como tratamentos adjuvantes para PANSSI em nossa clínica. Desde então, temos fornecido informações e recomendações sobre a ozonioterapia e o tratamento com

oxigênio hiperbárico. Caso paciente opte por um desses tratamentos, é submetido ao tratamento com esteroides. Como a oxigenoterapia hiperbárica e a ozonioterapia, que são métodos complementares de tratamento para os tratamentos de rotina, não são pagos pelas companhias de seguros em nosso país, nenhum dos nossos pacientes pôde usar esse meio.

Dessa forma, o status socioeconômico e de transporte influenciou na escolha do método de tratamento e o motivo do baixo número de pacientes que receberam oxigenoterapia hiperbárica e ozonioterapia decorre do fato de que nem todos os pacientes aceitaram esse tratamento, principalmente pelo custo envolvido.

Os pacientes do grupo de esteroides orais + OHB, além de receber esteroides orais de acordo com o protocolo de PANSSI, receberam OHB administrado como inalação de oxigênio a 100% sob pressão de 2,5 ATA durante 90 min, uma vez ao dia por dez dias (Hiperbot Modelo 101; Hiperbot Ltd, Istanbul).

Os pacientes no grupo de esteroides orais + ozônio, além de receber esteroides orais de acordo com o protocolo de PANSSI, receberam ozonioterapia com o método de auto-hemoterapia maior. Nesse método, infusão de anti-ozonizante (Ozonosan; Mikro-Perl-System; Dr. J. Hänsler, Iffezheim, Alemanha) e 100 ml de sangue retirados do paciente foram misturados, sob condições estéreis, com 99,5% de oxigênio e 0,5% de uma mistura de ozônio (concentração de ozônio na mistura = $20 \mu\text{g/ml}$), obtidos a partir de um gerador de ozônio (Medozon Compact; Herrmann Apparatebau, Kleinwallstadt, Alemanha); essa mistura de sangue foi novamente administrada ao paciente por via intravenosa, por no mínimo de 5 min. Durante o decurso do processo, o citrato de sódio foi usado como um anticoagulante. Esta terapia foi feita em cinco sessões de duas vezes por semana. O protocolo de ozonioterapia foi aquele usado por Ragab et al. em sua pesquisa sobre esse tópico em 2009 (Ragab A, Shreef E, Behiry E, Zalat S, Noaman M. Randomised. Double blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2009;123:54-60.)

Investigação audiométrica

Para determinar a alteração entre a audição pós-tratamento e o exame audiológico pré-tratamento, os exames audiológicos pós-tratamento foram feitos no 15º dia (as médias dos limiares a 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz foram comparadas) (Clinical Audiometers AC-40 Interacoustics, Assens, Dinamarca).

Os resultados foram avaliados considerando as alterações nos escores de discriminação da fala (EDF) e médias tonais puras (MTP) em 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz.

A resposta à terapia foi classificada de acordo com critérios de Siegel:⁸

1. Cura: limiar final superior a 25 dB.
2. Melhoria parcial: ganho superior a 15 dB, limiar final de audição 25 a 45 dB.
3. Ligeira melhoria: ganho superior a 15 dB, limiar final de audição de mais de 45 dB.
4. Sem resposta: ganho de menos de 15 dB e limiar final de audição mais de 75 dB.

Tabela 1 Classificação dos graus de perda auditiva inicial dos grupos

Grupo	Branda	Moderada	Moderada-grave	Grave	Profunda ou total
A	3 (4,8%)	10 (15,9%)	15 (23,8%)	14 (22,2%)	21 (33,3%)
B	1 (3,8%)	4 (15,4%)	2 (7,7%)	4 (15,4%)	15 (57,7%)
C	0	3 (17,6%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	10 (58,8%)

A, grupo de esteroide oral; B, grupo de esteroide oral + oxigênio hiperbárico; C, grupo do esteroide oral + ozônio.

MTP superior a 15 dB foi considerada como a presença de uma resposta ao tratamento, ao passo que MTP menor do que 15 dB foi considerada sem resposta ao tratamento. Se o aumento do EDF pré vs. pós-tratamento dos pacientes foi maior do que 20%, o valor foi considerado uma resposta ao tratamento; no entanto, se o aumento foi menor do que 20%, o valor não foi considerado uma resposta ao tratamento.

Os audiogramas foram classificados como ascendentes, descendentes, planos e surdez total, de acordo com os limites auditivos em diferentes frequências. Curva ascendente foi definida como perda auditiva mais grave (> 20 dB) em frequências baixas (250 e 500 Hz), enquanto curva descendente foi definida como perda auditiva mais grave (> 20 dB) em altas frequências (4.000 e 8.000 Hz). Uma curva audiométrica com não mais do que uma diferença de 15 dB em qualquer frequência foi aceita como plana.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram feitas com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows 7.0 PASW Statistics 18 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um teste *t* bicaudal foi usado para a análise estatística descritiva (média ± desvio padrão) de dados quantitativos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como indicativo de significância estatística.

O Conselho de Ética da universidade aprovou este estudo (05/02/2013. Decisão nº 43), que foi feito retrospectivamente. Começamos a fazer oxigenoterapia hiperbárica e a ozonioterapia em nossa clínica em 2010, para os pacientes que tiveram perda auditiva neurosensorial súbita. O estudo foi conduzido em 2013, retrospectivamente, e aqueles pacientes a quem acompanhamos e tratamos de 2010 a 2012 foram incluídos no estudo. Por esse motivo, a nossa aprovação no conselho de ética foi datada de 2013.

Resultados

Grupos

Foram selecionados 106 pacientes que atenderam aos critérios de participação do estudo. Os casos no presente

estudo foram divididos em três grupos, como segue: 63 pacientes com o tratamento com esteroides orais (Grupo A), 26 com esteroides orais + OHB (Grupo B) e 17 com esteroides orais + ozonioterapia (Grupo C). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a idade e sexo.

Médias tonais puras

Quando as MTP pré-tratamento (MTPPT) iniciais dos pacientes foram analisadas, a média de todos os participantes do estudo foi de 85,8 dB. Por grupo, os valores foram de 80,7 dB no Grupo A; 92,02 dB no Grupo B; e 94,9 dB no Grupo C. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,084$) nos testes de Kruskal-Wallis (tabela 1).

Resposta ao tratamento

Quando os grupos foram analisados com uso dos critérios de Siegel, de acordo com seus níveis de recuperação, o Grupo A apresentou recuperação completa em 14 (22,2%) casos, parcial em 10 (15,9%), fraca em oito (12,7%) e nenhuma em 31 (49,2%). O Grupo B demonstrou recuperação completa em três (11,5%) casos, parcial em quatro (15,4%), fraca em nove (34,6%) e nenhuma em 10 (38,5%). No Grupo C, a recuperação completa foi observada em três (17,6%) casos, parcial em quatro (23,5%), fraca em sete (41,2%) e nenhuma em três (17,6%) (tabela 2).

MTP superior a 15 dB foi considerada uma resposta ao tratamento, ao passo que MTP menor do que 15 dB foi considerada sem resposta ao tratamento. A taxa de resposta mais elevada foi encontrada no grupo de esteroide oral + ozônio (Grupo C) (82,3%), seguido pelo grupo de esteroide oral + OHB (Grupo B) (61,5%) e o grupo de esteroide oral (Grupo A) (50,8%).

Os testes de qui-quadrado de Pearson não revelaram diferenças significativas na resposta ao tratamento entre os grupos A e B ($p < 0,355$). O Grupo C mostrou taxa de resposta significativamente mais elevada para o tratamento do que o Grupo A ($p = 0,019$). Não houve diferenças significativas entre os grupos B e C ($p = 0,146$) (tabela 3).

No que diz respeito ao EDF, um aumento estatisticamente significativo foi encontrado após o tratamento em cada um

Tabela 2 Taxas de resposta ao tratamento de acordo com os de critérios de Siegel

Grupo	Recuperação completa	Recuperação parcial	Recuperação fraca	Sem recuperação	Total
A	14 (22,2%)	10 (15,9%)	8 (12,7%)	31 (49,2%)	63
B	3 (11,5%)	4 (15,4%)	9 (34,6%)	10 (38,0%)	26
C	3 (17,6%)	4 (23,5%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	17

A, grupo do esteroide oral; B, grupo do esteroide oral + oxigênio hiperbárico; C, grupo do esteroide oral + ozônio.

Tabela 3 Resposta dos grupos ao tratamento

Grupos	Resposta ao tratamento	Sem resposta ao tratamento	Total
A	32 (50,8%)	31 (49,2%)	63
B	16 (61,5%)	10 (38,5%)	26
C	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17

A, grupo do esteroide oral; B, grupo do esteroide oral + oxigênio hiperbárico; C, grupo do esteroide oral + ozônio.

Há resposta ao tratamento: ganho MTP acima de 15 dB.

Não há resposta ao tratamento: ganho MTP menor do que 15 dB.

dos três grupos ($p=0,002$), sem diferença estatisticamente significativa no grau de aumento entre os grupos.

A curva de audiograma foi ascendente em 16 (15%) pacientes, descendente em 32 (30,1%) e plana em 25 (23,5%) e indicou surdez total em 33 (31,1%). Os grupos que participaram do estudo foram avaliados como "resposta ao tratamento" ou "sem resposta ao tratamento", de acordo com os tipos de audiogramas (tabela 4).

A eficiência do tratamento com esteroides em pacientes com perda de audição profunda (91 dB e acima) foi baixa; a adição de OHB ou ozonioterapia ao tratamento contribuiu significativamente para o sucesso do tratamento.

Considerando pacientes somente com perda auditiva profunda, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na resposta ao tratamento entre os grupos A e B ($p=0,012$) e, especialmente, entre os grupos A e C ($p=0,002$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos B e C (teste exato de Fisher) (tabela 5).

Discussão

Os fatores que afetam o prognóstico em PANSSI incluem a idade do paciente, a existência de vertigem, o grau de perda auditiva inicial, a forma do audiograma e o período entre o

Tabela 4 Resposta dos grupos ao tratamento de acordo com forma do audiograma

	Tipo de audiograma	Resposta ao tratamento	Sem resposta ao tratamento
Grupo A	Ascendente	9 (75,0%)	3 (25,0%)
	Flat	8 (47,1%)	9 (52,9%)
	Descendente	13 (68,4%)	63 (1,6%)
	Surdez total	2 (13,3%)	13 (86,7%)
Grupo B	Ascendente	3 (75,0%)	1 (25,0%)
	Plana	3 (50,0%)	3 (50,0%)
	Descendente	7 (87,5%)	1 (12,5%)
	Surdez total	2 (37,5%)	13 (62,5%)
Grupo C	Ascendente	–	–
	Plana	1 (50,0%)	1 (50,0%)
	Descendente	5 (100,0%)	0 (0%)
	Surdez total	8 (80%)	2 (20%)

A, grupo do esteroide oral; B, grupo do esteroide oral + oxigênio hiperbárico; C, grupo do esteroide oral + ozônio.

Há resposta ao tratamento: ganho MTP acima de 15 dB.

Não há resposta ao tratamento: ganho MTP menor do que 15 dB.

Tabela 5 Resposta ao tratamento em pacientes com perda auditiva profunda

Pacientes com perda auditiva profunda	Resposta ao tratamento	Sem resposta ao tratamento	Total
Grupo A	4 (19%)	17 (81%)	21
Grupo B	9 (60%)	6 (40%)	15
Grupo C	8 (80%)	2 (20%)	10

A, grupo do esteroide oral; B, grupo do esteroide oral + oxigênio hiperbárico; C, grupo do esteroide oral + ozônio.

início da perda auditiva e o início do tratamento. O grau de perda auditiva é um fator importante que determina a resposta ao tratamento. Perda auditiva profunda de 90 dB e acima indica um mau prognóstico.

Byl et al.⁴ relataram uma taxa de 83% de recuperação em pacientes com perda auditiva leve e recuperação de 22% em pessoas com perda auditiva grave. Em seu estudo controlado por placebo, que incluiu o tratamento com esteroides, Wilson et al.⁹ observaram uma recuperação completa em todos os pacientes com perda auditiva de 40 dB ou menos e em pacientes com perda auditiva em U de até 85 dB. No entanto, apenas 24% dos indivíduos com perda auditiva plana de 90 dB e acima pareceram se recuperar; além disso, nenhum deles apresentou recuperação total. O tratamento com esteroides foi mais eficaz em pacientes com perda auditiva entre 40 dB e 90 dB; no grupo placebo apenas 38% desses pacientes apresentaram recuperação, ao passo que 78% recuperaram no grupo de esteroides.

Neste estudo, os pacientes com perda auditiva profunda apresentaram uma menor resposta ao tratamento do que aqueles com perda leve. Além disso, houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de esteroide oral e o grupo esteroide oral + OHB ($p=0,012$; teste do qui-quadrado de Pearson). Houve uma diferença ainda maior entre os grupos de esteroide oral e esteroide oral + ozônio ($p=0,002$; teste do qui-quadrado de Pearson).

No entanto, a eficiência do tratamento com esteroides por via oral foi baixa em pacientes com perda auditiva profunda. No presente estudo, a associação da resposta ao tratamento com um tipo específico de configuração do audiograma foi baixa, em concordância com a literatura.

Recuperação em PANSSI ocorre principalmente durante as primeiras duas semanas. Quanto maior o tempo de recuperação, pior o prognóstico. A recuperação completa ou parcial sem tratamento é observada em muitos pacientes (32 a 65%).^{9,10}

Atualmente, mais de 60 protocolos de tratamento foram definidos, mas não há um consenso preciso sobre qual é o melhor. Um tratamento amplamente aceito é o feito com esteroides.

Os esteroides têm diversos efeitos sobre a orelha interna. Eles suprimem o sistema imunológico e aumentam a corrente microcircular; têm efeitos de mineralocorticoides e acredita-se que influenciam PANSSI por meio da redução da pressão endolinfática. No entanto, o mecanismo preciso subjacente permanece desconhecido.^{11,12}

Existem dois tipos de receptores de corticoides, 1 e 2, em células cocleares e vestibulares.^{13,14} Quando receptores de glicocorticoides são ativados, uma expressão específica

do gene é lançada; assim, a síntese de mediadores inflamatórios e citocinas é inibida, o que resulta em efeitos anti-inflamatórios.

No primeiro estudo randomizado, o estudo controlado sobre o uso de esteroides no PANSSI, os autores compararam um esteroide e um placebo. No grupo de medicação ativa, administraram prednisolona por via oral em quantidades gradualmente reduzidas por 10 a 12 dias. Todos os pacientes (n=14) com perdas auditivas de frequência moderada recuperaram, independentemente do tipo de tratamento. Em pacientes cuja perda foi pior do que 90 dB em todas as frequências, nenhuma diferença pôde ser encontrada em termos de recuperação entre os grupos de tratamento com esteroides e placebo. Na população restante de pacientes (com perda auditiva não grave e audição a 4 kHz melhor do que em 8 kHz), recuperação significativa foi monitorada no grupo que recebeu esteroides. Enquanto a recuperação foi completa em 78% dos pacientes que receberam esteroides, aqueles que receberam placebo atingiram 38% de recuperação parcial.⁹ Em um estudo prospectivo, randomizado anterior, 89% de um grupo que recebeu tratamento com corticosteroides recuperaram, enquanto apenas 44% do grupo controle que recebeu placebo recuperaram.⁷

OHB tem sido usada para tratar distúrbios da orelha interna desde o início da década de 1970.¹⁵ No fim dessa época, vários pesquisadores sugeriram que os distúrbios circulatórios foram a principal razão para PANSSI. Consequentemente, a OHB tornou-se uma opção de tratamento abrangente para PANSSI.¹⁶

A finalidade de HBOT no tratamento de PANSSI é aumentar a pressão parcial do oxigênio no sangue e, em seguida, por meio de difusão, aumentar a pressão parcial do oxigênio nos líquidos da orelha interna que alimentam os elementos sensoriais e neurais da cóclea.¹⁷

Fujimura et al.¹⁸ afirmaram que a OHB teve um efeito adicional significativo quando usado em combinação com a terapia sistêmica com esteroides em 43 pacientes, em comparação com 51 pacientes tratados apenas com esteroides. Em pacientes com níveis de audição iniciais de ≥ 80 dB, a taxa de melhoria da audição foi significativamente maior no grupo de OHB do que no de esteroides; enquanto em pacientes com níveis de audição iniciais de < 80 dB, a taxa de melhoria da audição não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos.

Alimoglu et al.¹⁹, em estudo que considerou 217 pacientes, administraram esteroide oral em 58, esteroide oral + OHB em 61, esteroides intratimpânicos em 43 e apenas OHB em 57. A taxa de sucesso do tratamento foi mais elevada no grupo de esteroides + OHB (86,88%; 53/61), seguida pelo grupo de esteroide oral (63,79%; 37/58), grupo de esteroide intratimpânico (46,51%; 20/43) e grupo apenas de OHB (43,85%; 25/57).

Topuz et al.²⁰ mostraram que a OHB teve um efeito maior sobre a audição em frequências baixas do que em frequências mais altas, especialmente em pacientes jovens. Em particular, pacientes com menos de 50 anos no grupo OHB tiveram melhores resultados auditivos.

Embora a etiologia e a patogenia da PANSSI não estejam completamente esclarecidas, causas vasculares estão entre as etiologias subjacentes primárias. Exceto para aqueles

com uma contraindicação definitiva, acrescentar OHB ao tratamento de PANSSI é uma estratégia comum.

Em nosso estudo, o grupo que recebeu tratamento com esteroides obteve uma resposta de 50,8% ao tratamento, enquanto o grupo de esteroide + OHB teve uma resposta melhor, em torno de 61,5%.

Embora os pacientes que receberam tratamento com esteroides e aqueles que receberam OHB e esteroides tenham apresentado respostas semelhantes ao tratamento, o suplemento OHB contribuiu positivamente para a recuperação de pacientes com perda auditiva grave ou profunda.

A terapia de ozônio é uma estratégia de tratamento para PANSSI porque aumenta o oxigênio, a glicose e a distribuição de ATP para os tecidos isquêmicos e leva a vasodilatação e aumento da quantidade de óxido nítrico, estimula a angiogênese e promove imunomodulação. O peróxido de hidrogênio, um derivado de metabólitos de oxigênio reativo que gera ozônio no corpo, é amplamente reconhecido como uma molécula intracelular de sinalização que ativa uma tirosina-cinase, que fosforila um fator de transcrição (Fator Nuclear kappaB; NF- κ B), que possibilita a síntese de várias proteínas diferentes.²¹⁻²³

Recentemente, foi sugerida uma nova hipótese de ativação patológica das vias de estresse celulares que envolve NF- κ B na cóclea. A ativação patológica de NF- κ B pode resultar na produção de citocinas inflamatórias e outras proteínas relacionadas com o estresse, que podem perturbar o equilíbrio homeostático de uma célula ou tecido.²⁴ Depois da ozonização, H_2O_2 difunde-se livremente no citoplasma e ativa proteínas-cinase específicas, que – fosforilando I[kappa]B ligado a NF- κ B – regulam sua ação e possibilitam a migração do heterodímero de transcrição p50-p65 em núcleos de células, onde ativa a expressão do gene²⁵. O ozônio também induz a suprarregulação de enzimas antioxidantes em vários tipos de células, o que efetivamente reequilibra o desequilíbrio de oxidante-antioxidante.²⁵ Portanto, a ozonioterapia pode ser um método eficaz de tratamento, de acordo com a hipótese de estresse celular em PANSSI.

Em um estudo feito por Ragab et al.,²⁶ que compreendeu 45 pacientes com PANSSI no Hospital Universitário Menoufiya (Egito) entre 2004 e 2006, o grupo de estudo (30 pacientes) recebeu ozonioterapia por meio do método de auto-hemoterapia, enquanto o grupo placebo (15 pacientes) recebeu infusões estéreis de água destilada. Ambos os grupos de pacientes receberam dez sessões de tratamento duas vezes por semana. A melhoria/recuperação da audição no grupo de estudo que recebeu a ozonioterapia mostrou ser de 77%, enquanto a recuperação da audição no grupo placebo foi de 40%, uma diferença significativa. A ozonioterapia, por meio da produção de derivados reativos de oxigênio, faz com que a curva de dissociação da hemoglobina com oxigênio se mova para a direita, faz assim com que o oxigênio seja mais facilmente distribuído para os tecidos; além disso, essa terapia melhora a oscilação/liberação de óxido nítrico, um potente vasodilatador de células endoteliais, e minimiza a isquemia na cóclea. Em adição a essas características, a ozonioterapia aumenta a eficiência do antioxidante, torna-se eficaz para o tratamento de PANSSI e impacta o estresse celular.²⁶

Em outro estudo, 27 pacientes com zumbido receberam ozonoterapia, 26 receberam tratamento com betaistina e 15 formaram um grupo controle; um declínio significativo foi observado nos escores médios do questionário de incapacidade por zumbido e escores subjetivos de zumbido no grupo de ozônio após o tratamento ($p < 0,001$). Uma taxa de recuperação de 22,2% foi atingida de acordo com a gravidade do zumbido nos pacientes; uma taxa de recuperação de 44,4% foi conseguida de acordo com os questionários de incapacidade por zumbido; e determinou-se uma taxa de recuperação de 40,7% de acordo com os escores subjetivos de zumbido.²⁷

Neste estudo, no grupo de tratamento com esteroides (Grupo A), houve uma recuperação completa em 14 (22,2%) casos, parcial em 10 (15,9%), fraca em oito (12,7%) e nenhuma em 31 (49,2%). No grupo que recebeu ozonioterapia em associação com o tratamento com esteroides (Grupo C), três casos (17,6%) tiveram recuperação total, quatro parcial (23,5%) e sete fraca (41,2%); no entanto, a recuperação não foi observada em três (17,6%) dos casos neste grupo. A taxa de resposta mais elevada ao tratamento estava no grupo esteroide + ozonioterapia (Grupo C) (82,4%), seguido pelo grupo esteroide + OHB (Grupo B) (61,5%) e o grupo de esteroide oral (Grupo A) (50,8%).

Conclusão

A ozonioterapia contribui significativamente para o processo de recuperação no tratamento de PANSSI; no entanto, acreditamos que mais estudos controlados com placebo devem ser feitos com um maior número de pacientes que recebem ozonioterapia durante um período mais longo e com uma dose de ozônio mais elevada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. National Institute of Health. Sudden deafness. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2000. NIH publication 00-4757.
2. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: 8 years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984;94:647-61.
3. Arts HA. Differential diagnosis of sensorineural hearing loss. Cummings CW otolaryngology head & neck surgery, vol. 4, 3rd ed. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc.; 1998. p. 2923-8.
4. Byl F. 76 cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope*. 1977;87:817-25.
5. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:393-405.
6. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996;17:529-36.
7. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1984;94:664-6.
8. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8:467-73.
9. Wilson WR, Byl FM, Laird LN. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:772-6.
10. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86:463-80.
11. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol*. 2000;114:101-7.
12. Mort DJ, Bronstein AM. Sudden deafness. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:1-3.
13. Erichsen S, Bagger-Sjöback D, Curtis L, Zuo J, Rarey KE, Hultcrantz M. Appearance of glucocorticoid receptors in the inner ear of the mouse during development. *Acta Otolaryngol*. 1996;16:721-4.
14. Furuta H, Mori N, Sato C. Mineralocorticoid type I receptor in the rat cochlea: mRNA identification by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hear Res*. 1994;78:175-80.
15. Lamm H, Klimpel L. Hyperbaric oxygen therapy in internal ear and vestibular disorders. Preliminary report. *HNO*. 1971;19:363-9.
16. Haupt H, Scheibe F, Ludwig C. Changes in cochlear oxygenation, microcirculation and auditory function during prolonged general hypoxia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250:396-400.
17. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey. *Adv Otorhinolaryngol*. 1998;54:86-99.
18. 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;264:861-6.
19. Alimoglu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy 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;268:1735-41.
20. Topuz E, Yiğit O, Cinar U, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261:393-6.
21. Bocci V. OZONE. A new medical drug. 2nd ed. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2011. p. 23-4.
22. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:141-79.
23. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-71.
24. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005;26:151-60.
25. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep*. 2005;10:121-30.
26. Ragab A, Shreef E, Behiry E, Zalat S, Noaman M. Randomised, doubleblinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2009;123:54-60.
27. Sönmez O, Külahlı I, Vural A, Sahin MI, Aydın M. The evaluation of ozone and betahistine in the treatment of tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1999-2006.