



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Cintia Vanette

EFETIVIDADE DA PENTOXIFILINA NO TRATAMENTO DA
SURDEZ SÚBITA:
REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE PROPORCIONAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Maria Cataneo

Co-orientador: Dr. Norimar Hernandes Dias

Botucatu – SP
2019

Cintia Vanette

**EFETIVIDADE DA PENTOXIFILINA NO TRATAMENTO DA
SURDEZ SÚBITA:
REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE PROPORCIONAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Maria Cataneo

Co-orientador: Dr. Norimar Hernandez Dias

Botucatu – SP
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Vanette, Cintia.

Efetividade da pentoxifilina no tratamento da surdez súbita : revisão sistemática e metanálise proporcional / Cintia Vanette. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Antonio José Maria Cataneo

Coorientador: Norimar Hernandes Dias

Capes: 40102025

1. Perda auditiva súbita. 2. Perda auditiva neurosensorial. 3. Pentoxifilina. 4. Revisão. 5. Metanálise.

Palavras-chave: pentoxifilina; perda auditiva neurosensorial súbita idiopática; surdez súbita.

**Aos meus pais, Tania e Gilberto, fontes
inesgotáveis de amor e incentivo, a quem
sou inteiramente grato.**

AGRADECIMENTOS

A **Deus**.

Aos meus **familiares**.

Ao meu **orientador**, Prof. Dr. Antonio José Maria Cataneo, pela disponibilidade, por acreditar nos meus objetivos e pelo auxílio sem o qual não seria possível finalizar este projeto.

Ao meu **co-orientador**, Dr. Norimar Hernandez Dias, pelo incentivo e por me guiar na minha formação como otorrinolaringologista.

À bibliotecária **Marluci Betini**.

Aos **professores** do departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Aos meus **amigos**.

Aos **funcionários** do ambulatório e da enfermaria de Otorrinolaringologia.

Aos **funcionários** do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Aos **funcionários** da sessão de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**, que, desde 2010, tem sido cenário das maiores conquistas da minha vida.

*‘Valeu a pena? Tudo vale a pena,
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador,
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu’*

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução: a surdez súbita, também denominada perda auditiva neurossensorial súbita idiopática (PANSI), é definida como perda neurossensorial de no mínimo 30 dB, em pelo menos três frequências audiométricas contíguas, instalada em até 72 horas. A etiologia da doença não está claramente definida e não há consenso na literatura sobre o melhor tratamento. **Objetivo:** avaliar a efetividade da pentoxifilina no tratamento da surdez súbita. **Métodos:** foram realizadas revisão sistemática e metanálise proporcional de estudos que avaliaram o tratamento de surdez súbita, os quais foram encontrados nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, Embase, Lilacs, Cochrane, Scopus, Web of Science. Os critérios de elegibilidade foram: estudos experimentais ou observacionais (com no mínimo 5 pacientes cada estudo) que tenham avaliado tratamentos para surdez súbita. Os desfechos foram recuperação total e parcial da audição e presença de efeitos adversos. Para análise dos dados, utilizou-se o programa Stats Direct, versão 3.0.121. **Resultados:** dos 160 artigos encontrados, 128 foram selecionados para leitura de título e resumo, dos quais 104 foram excluídos. Foram eleitos para leitura na íntegra 24 artigos, sendo que 9 foram incluídos na revisão, totalizando 787 pacientes. Os tratamentos usados foram pentoxifilina, corticoide sistêmico e intratimpânico, betaistina, metilcolabamina, Ginkgo biloba. Os pacientes foram divididos em grupos: grupo 1 usou pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas e grupo 2 não usou pentoxifilina. Para o desfecho recuperação total da audição, o grupo 1 apresentou proporção de 37%, com intervalo de confiança (IC) variando de 25 a 51% e o grupo 2 apresentou proporção de 25%, com IC entre 18 e 34%. Para o desfecho recuperação parcial da audição, o grupo 1 apresentou proporção de 33%, com IC variando de 22 a 45% e o grupo 2 apresentou proporção de 23%, com IC entre 16 e 30%. Na interpretação da metanálise, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, uma vez que houve sobreposição dos IC. **Conclusão:** Não houve diferença na recuperação da audição, tanto total quanto parcial, nem na presença de efeitos adversos, entre o subgrupo que utilizou pentoxifilina no tratamento de surdez súbita e o subgrupo que não utilizou.

Palavras-chaves: surdez súbita, perda auditiva neurossensorial súbita idiopática, pentoxifilina.

ABSTRACT

Introduction: Sudden deafness, also called idiopathic sudden sensorineural hearing loss, is defined as sensorineural loss of at least 30 dB in at least three contiguous audiometric frequencies, installed within 72 hours. The etiology of the disease is not clearly defined and there is no consensus in the literature on the best treatment. **Objective:** to evaluate the effectiveness of pentoxifylline in the treatment of sudden deafness. **Methods:** a systematic review and proportional meta-analysis of studies evaluating the treatment of sudden deafness were performed, which were found in the following electronic databases: Pubmed, Embase, Lilacs, Cochrane, Scopus, Web of Science. Eligibility criteria were: experimental or observational studies (with at least 5 patients per study) who evaluated treatments for sudden deafness. The outcomes were total and partial recovery of hearing and presence of adverse effects. Stats Direct, version 3.0.121 was used to analyze the data. **Results:** of the 160 articles found, 128 were selected for title and abstract reading, of which 104 were excluded. Twenty-four articles were selected for reading, of which 9 were included in the review, totaling 787 patients. The treatments used were pentoxifylline, systemic and intratympanic corticoid, betaystine, methylcolabamine, Ginkgo biloba. Patients were divided into groups: group 1 used pentoxifylline alone or associated to other drugs and group 2 did not use pentoxifylline. For the outcome of total hearing recovery, group 1 presented a 37% proportion, with a confidence interval (CI) ranging from 25 to 51% and group 2 presented a proportion of 25%, with CI between 18 and 34%. For the outcome partial recovery of hearing, group 1 presented a proportion of 33%, with CI ranging from 22 to 45% and group 2 presented a proportion of 23%, with CI between 16 and 30%. In the interpretation of the meta-analysis, there was no statistically significant difference between the groups. **Conclusion:** There was no difference in hearing recovery, either total or partial, or in the presence of adverse effects, between the subgroup that used pentoxifylline in the treatment of sudden deafness and the subgroup that did not use.

Keywords: sudden deafness, sudden idiopathic sensorineural hearing loss, pentoxifylline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de seleção dos artigos.....	26
Figura 2	Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas.....	33
Figura 3	Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com uso de pentoxifilina e corticoide.....	34
Figura 4	Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com uso de pentoxifilina, corticoide e outras drogas.....	35
Figura 5	Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina.....	36
Figura 6	Interpretação da metanálise para o desfecho recuperação total da audição após tratamento com e sem uso de pentoxifilina.....	37
Figura 7	Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas.....	38
Figura 8	Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com uso de pentoxifilina e corticoide.....	39
Figura 9	Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com uso de pentoxifilina, corticoide e outras drogas.....	40
Figura 10	Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina.....	41
Figura 11	Interpretação da metanálise para o desfecho recuperação parcial da audição após tratamento com e sem uso de pentoxifilina.....	42
Figura 12	Gráfico de floresta para presença de efeitos adversos após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas.....	43
Figura 13	Gráfico de floresta para presença de efeitos adversos após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina.....	44
Figura 14	Interpretação da metanálise para o desfecho presença de efeitos adversos após tratamento com e sem uso de pentoxifilina.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos excluídos e motivos.....	27
Tabela 2	Características do estudos incluídos.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJMC	Antonio José Maria Cataneo
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CV	Cintia Vanette
dB	Decibel
h	Hora
Hz	Hertz
I ²	Índice de heterogeneidade
IC	Intervalo de confiança
kg	Kilograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
NHD	Norimar Hernandez Dias
PANSI	Perda auditiva neurossensorial súbita idiopática

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	19
3	MÉTODO.....	21
3.1	Análise ética	21
3.2	Critérios empregados para inclusão dos estudos para a revisão	21
3.3	Local do estudo	22
3.4	Métodos para identificação dos estudos.....	22
3.4.1	Base de dados eletrônicas	22
3.4.2	Definição dos descritores	22
3.4.3	Definição das estratégias de busca.....	22
3.4.4	Seleção dos estudos.....	23
3.4.5	Critérios de inclusão e exclusão	23
3.5	Extração e gerenciamento de dados.....	24
3.6	Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos	24
3.7	Análise dos dados	24
4	RESULTADOS.....	26
4.1	Estudos excluídos.....	27
4.2	Estudos incluídos	28
4.3	Análise descritiva dos estudos incluídos.....	29
4.4	Desfecho primário	32
4.5	Desfecho secundário	37
4.5.1	Recuperação parcial da audição	37
4.5.2	Efeitos adversos	42

5	DISCUSSÃO	47
5.1	Sobre os problemas e as intervenções.....	47
5.2	Qualidade da evidência.....	49
5.3	Vieses potenciais no processo de revisão	49
5.4	Acordos e desacordos com outras revisões	50
6	CONCLUSÕES	52
7	REFERÊNCIAS	54
	ANEXO - DOCUMENTO DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	58

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A surdez súbita, também denominada perda auditiva neurosensorial súbita idiopática (PANSI), é definida como perda neurosensorial de no mínimo 30 dB, em pelo menos três frequências audiométricas contíguas, instalada em até 72 horas. É considerada uma emergência médica, pois o tratamento precoce melhora o prognóstico de reestabelecimento da audição (GENESAN *et al.*, 2017).

A incidência de surdez súbita está avaliada, nos Estados Unidos da América, em 5 a 20 casos a cada 100.000 pessoas por ano, enquanto na Alemanha estimam-se 160 casos (LABUS *et al.*, 2010). Afeta principalmente pacientes entre 40 e 50 anos e ambos os gêneros igualmente (KORDIS *et al.*, 2014). Essa incidência pode ser subestimada, uma vez que os sintomas são comuns e inespecíficos, frequentemente com melhora espontânea. Alguns autores têm relatado altas taxas de recuperação espontânea da audição em casos de surdez súbita, por exemplo Mattox e Weinaug relataram 65 e 68%, respectivamente.

A etiologia da doença não está claramente definida, sendo infecções virais, doenças autoimunes e desordens circulatórias possíveis fatores etiológicos. Essas hipóteses geralmente são comprovadas em estudos *post mortem* ou com animais, portanto raramente são identificadas na prática clínica (KORDIS *et al.*, 2014).

Clinicamente, o paciente com PANSI refere hipoacusia súbita, geralmente unilateral, muitas vezes percebida no período da manhã, que pode estar associada a sensação de pressão no ouvido, vertigem e zumbido. Orelhas direita e esquerda são afetadas igualmente e acometimento bilateral é raro, normalmente associado a doenças sistêmicas (AGARWAL *et al.*, 2010). Alguns fatores de risco para surdez súbita estão descritos na literatura: obesidade, hipertensão arterial, tabagismo, hiperglicemia e hiperuricemia (REISSER *et al.*, 2001). A partir do quadro clínico e realização do exame otorrinolaringológico, o qual é normal na maioria das vezes, o diagnóstico é então confirmado pela audiometria tonal liminar.

Vale lembrar que muitas vezes pacientes com tumor em ângulo ponto cerebelar ou doença de Ménière têm inicialmente queixa de hipoacusia súbita, sendo então importantes diagnósticos diferenciais de PANSI (PENIDO *et al.*, 2009).

Em relação ao tratamento, ainda não há consenso na literatura. As estratégias terapêuticas podem variar, mas normalmente incluem a prescrição de corticoides via oral, que reduzem a inflamação na orelha interna. Acredita-se também que os corticoides estejam envolvidos no transporte de íons na orelha interna, garantindo a composição da endolinfa e mantendo o potencial endococlear (KORDIS *et al.*, 2014). Porém seu uso é questionável, sendo que duas revisões recentes da Cochrane concluíram que a importância do uso de corticoide na surdez súbita ainda não está elucidada (WEI *et al.*, 2013 e 2016).

Os corticoides mais utilizados são prednisona, dexametasona, hidrocortisona e prednisolona, que podem ser administrados por via oral, endovenosa ou por meio de injeção intratimpânica.

Outras possibilidades de tratamento descritas na literatura são medicamentos antivirais, drogas vasoativas (pentoxifilina, Ginkgo biloba, nifedipina, dextrano), terapia de hemodiluição, vitamina E, sulfato de magnésio, oxigenioterapia hiperbárica, dentre outras (CONLIN *et al.*, 2007).

Um estudo prospectivo brasileiro, publicado em 2009, avaliou 136 pacientes com hipoacusia súbita, os quais foram submetidos a exames laboratoriais e de imagem, sendo possível definir a etiologia em apenas 10% dos casos. O mesmo estudo concluiu que as taxas de recuperação da audição eram menores entre os pacientes com determinadas comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia (PENIDO *et al.*, 2009). Fatores de pior prognóstico também relatados na literatura são maior tempo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento, presença de perdas auditivas importantes e associação com sintomas vestibulares.

Uma vez que a etiologia da doença é incerta, torna-se controverso definir o tratamento adequado. Pela hipótese vascular, o suprimento sanguíneo da cóclea estaria comprometido. A orelha interna é irrigada pela artéria labiríntica, ramo terminal da artéria cerebelar ântero-inferior e não apresenta colaterais, portanto *shunts* da periferia não são capazes de compensar os distúrbios de fluxo para a orelha interna (AGARWAL *et al.*, 2010). Qualquer evento isquêmico (como tromboembolismo, vasoespasmos, hemorragia aguda, alteração na viscosidade sanguínea) poderia então comprometer esse fluxo e causar perda auditiva (KORDIS *et al.*, 2014).

Considerando que alterações do fluxo sanguíneo na cóclea podem participar na patogênese da surdez súbita, justifica-se a utilização de substâncias vasodilatadoras e vasoativas em seu tratamento. Vasodilatadores atuam ampliando o diâmetro dos vasos, enquanto drogas vasoativas aumentam o fluxo sanguíneo por meio de outros mecanismos, por exemplo reduzindo a viscosidade do sangue (AGARWAL *et al.*, 2010).

Revisão publicada pela Colaboração Cochrane, em 2010, avaliou o uso dessas substâncias em pacientes com PANSI. Houve inclusão de três estudos controlados randomizados duplo-cego, sendo que cada um utilizou uma droga diferente: prostaglandina E1, carbogênio e naftidrofuril. A revisão concluiu que não há evidência que suporte a efetividade dessas drogas no tratamento da surdez súbita. Outra revisão, também publicada em 2010, incluiu estudos controlados randomizados duplo-cego, que compararam a evolução de pacientes que receberam placebo e outros que receberam medicação (prednisona, pentoxifilina, dextrano, dexametasona, entre outras) (LABUS *et al.*, 2010). Portanto, nenhuma revisão até hoje avaliou isoladamente a pentoxifilina.

A pentoxifilina é uma substância vasoativa e seu uso na surdez súbita é discutido há muitos anos. Atua diminuindo a viscosidade do sangue e do plasma. Promove fibrinólise, reduz o fibrinogênio plasmático e melhora a filtrabilidade do sangue por meio do aprimoramento da flexibilidade dos eritrócitos e da supressão da ativação dos neutrófilos (MCCARTHY *et al.*, 2016).

Devido a essas propriedades, pode desempenhar o papel de promover a saúde cardiovascular. Seu uso é descrito também em casos de claudicação intermitente, úlceras venosas, controle de angina estável, demência vascular, insuficiência cardíaca congestiva, dentre outros (MCCARTHY *et al.*, 2016).

Não somente as propriedades e os benefícios, mas é igualmente importante avaliar os efeitos adversos dessas drogas vasoativas. Em relação à pentoxifilina, são descritos principalmente sintomas gastrointestinais e cefaleia (REISSER *et al.*, 2001). Estudo randomizado duplo-cego, publicado em 1992, analisou o uso de placebo, pentoxifilina e combinação de pentoxifilina com dextrano. Os três grupos apresentaram taxas similares de recuperação da audição, porém houve diferença estatisticamente significativa quando avaliada a presença de efeitos colaterais, sendo sua maior ocorrência no grupo que usou a combinação (PROBST *et al.*, 1992).

Na surdez súbita, o uso de pentoxifilina faz parte de protocolos de tratamento em alguns serviços, por exemplo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Outros, entretanto, como o Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo, não incluem a droga na terapêutica. No serviço de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, existe um protocolo que sugere o uso de pentoxifilina, de acordo com as características clínicas e peculiaridades de cada caso e da opinião do médico responsável pelo atendimento do paciente.

Vale ressaltar que a Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNSF) publicou, em 2012, um *guideline* de práticas clínicas na surdez súbita. Orienta não prescrever rotineiramente antivirais, trombolíticos, vasodilatadores, drogas vasoativas e antioxidantes, pois esses medicamentos, além de apresentarem potenciais efeitos colaterais, não teriam eficácia documentada na literatura (STACHLER *et al.*, 2012). Por outro lado, a Sociedade Alemã de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço recomenda o uso de substâncias vasoativas, seguindo recomendações do protocolo publicado por Stennert em 2000 (LABUS *et al.*, 2010).

Diante dessas controvérsias, o otorrinolaringologista fica com dúvidas em prescrever a pentoxifilina no tratamento da surdez súbita. Sendo assim, faz-se necessário tentar elucidar se o uso dessa droga tem de fato importância na recuperação da audição nesses casos.

Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade da pentoxifilina no tratamento da surdez súbita, por meio de uma revisão sistemática.

Método

3. MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos cujo conteúdo contemplava o uso de pentoxifilina e/ou corticoide no tratamento de surdez súbita.

3.1. Análise ética

O estudo obteve dispensa da aprovação pela comissão de ética, conforme ofício 79/2017 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com orientações do CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde (Anexo).

3.2. Critérios empregados para inclusão dos estudos para a revisão

- Tipos de estudo: estudos experimentais ou observacionais (com no mínimo 5 pacientes cada estudo) que tenham avaliado tratamentos para surdez súbita com pentoxifilina e/ou corticoide.
- Participantes: pacientes com diagnóstico de surdez súbita.
- Tipos de intervenção: pentoxifilina isolada ou associada a outros tipos de medicação: corticoide sistêmico e intratimpânico, betaistina, metilcolabamina, Ginkgo biloba.
- Grupo controle: tratamento com corticoide sistêmico isolado ou associado a corticoide intratimpânico ou betaistina, corticoide intratimpânico isolado.
- Desfecho
 - Primário: resolução completa da perda auditiva (documentada por meio de audiometria)
 - Secundário:
 - Resolução parcial da perda auditiva (documentada por meio de audiometria)
 - Ocorrência de efeitos adversos: hiperglicemia após medicação sistêmica, perfuração da membrana timpânica e tontura após injeção intratimpânica

3.3. Local do estudo

Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia e Programa de Pós-graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

3.4. Métodos para identificação dos estudos

3.4.1. Base de dados eletrônicos

- Pubmed: 1966 a janeiro de 2019;
- Embase: 1980 a janeiro de 2019;
- Lilacs (Bireme): 1982 a janeiro de 2019;
- Cochrane: 1993 a janeiro de 2019;
- Scopus: 1996 a janeiro de 2019;
- Web of science: 1990 a janeiro de 2019.

3.4.2. Definição dos descritores

Foram utilizados os seguintes descritores indicados pelo DeCs na língua portuguesa (Pentoxifylline ou Pentoxifilina ou Pentoxifilina) e (Hearing Loss, Sudden ou Pérdida Auditiva Súbita ou Perda Auditiva Súbita ou Surdez Súbita).

Na língua inglesa, os descritores usados foram (Pentoxifylline or Oxpentifylline or Trental or Pentoxil or Torental or Agapurin or BL-191 or BL 191 or BL191) and (Hearing Loss, Sudden or Sudden Hearing Loss or Deafness, Sudden or Sudden Deafness).

3.4.3. Definição das estratégias de busca

Os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizados por dois pesquisadores (CV

e AJMC), de forma independente e cega, e num segundo momento a avaliação do texto completo. As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores.

As bibliografias de publicações relevantes encontradas pela pesquisa também foram analisadas, à procura de estudos não identificados pela estratégia de busca. Foram também contatados especialistas na área.

3.4.4. Seleção dos estudos

Inicialmente, os estudos foram agrupados e removidos os artigos duplicados, utilizando o programa EndNote. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes, e recuperados textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores (CV e AJMC), agindo de forma independente, decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Para resolver quaisquer divergências, foi realizada discussão; se isso não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor (NHD) foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

3.4.5. Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os estudos deveriam atender os seguintes critérios: estudos experimentais ou observacionais, avaliando as taxas de recuperação da audição em pacientes com diagnóstico de surdez súbita, com utilização de diversas formas de tratamento, entre elas pentoxifilina e corticoide. A documentação dos limiares auditivos deveria ser registrada por meio de audiometria e a recuperação da audição deveria ser classificada em total e parcial. Foram excluídos estudos que consideraram pacientes com etiologia definida para a perda auditiva, por exemplo doença de Ménière, schwannoma vestibular, trauma acústico, meningioma, entre outras.

3.5. Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois revisores (CV e AJMC), independentemente. Foi utilizado um formulário padrão para os artigos a fim de se obter as informações: autor, ano e local do estudo, período estudado, tipo de estudo, número de pacientes, tempo de seguimento, formas de tratamentos, recuperação da audição, efeitos adversos.

3.6. Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Foi planejado que se fossem encontrados estudos randomizados, dois autores (CV e AJMC) avaliariam cada ensaio independentemente. Eventuais desacordos seriam resolvidos por consenso, ou com consulta de uma terceira parte (NHD). Se fossem encontrados somente estudos observacionais, não seriam feitas as avaliações dos riscos de viés, mas seriam considerados passíveis de vieses e sujeitos ao efeito de confundidores.

3.7. Análise dos dados

Foi realizada metanálise proporcional utilizando o programa StatsDirect, versão 3.0.121. Gráficos de floresta foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa um estudo incluído na metanálise. O efeito estimado é representado por um quadrado cinza, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente, representado graficamente na metanálise. A estimativa total combinada foi marcada com um diamante na parte inferior do gráfico. Foram apresentadas as proporções para cada um dos dois desfechos e os IC 95% dos estudos combinados. Todos os estudos foram, também, analisados de forma descritiva. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise, foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Quando a heterogeneidade foi maior que zero foi utilizado modelo de efeito randômico da metanálise.

Resultados

4. RESULTADOS

A pesquisa para detecção bibliográfica dos objetivos deste trabalho foi realizada inicialmente em agosto de 2017 e repetida em maio de 2019. Foram identificados 160 artigos nas seguintes bases eletrônicas: Web of Science (25), Scopus (23), Pubmed (55), Embase (41), Cochrane (11) e Bireme (5). Após exclusão das duplicatas, restaram 128 para leitura de título e resumo, dos quais 104 não correspondiam ao objetivo desta revisão e foram excluídos. Foram eleitos então 24 artigos para leitura na íntegra, sendo que 9 foram incluídos na revisão (Figura 1).

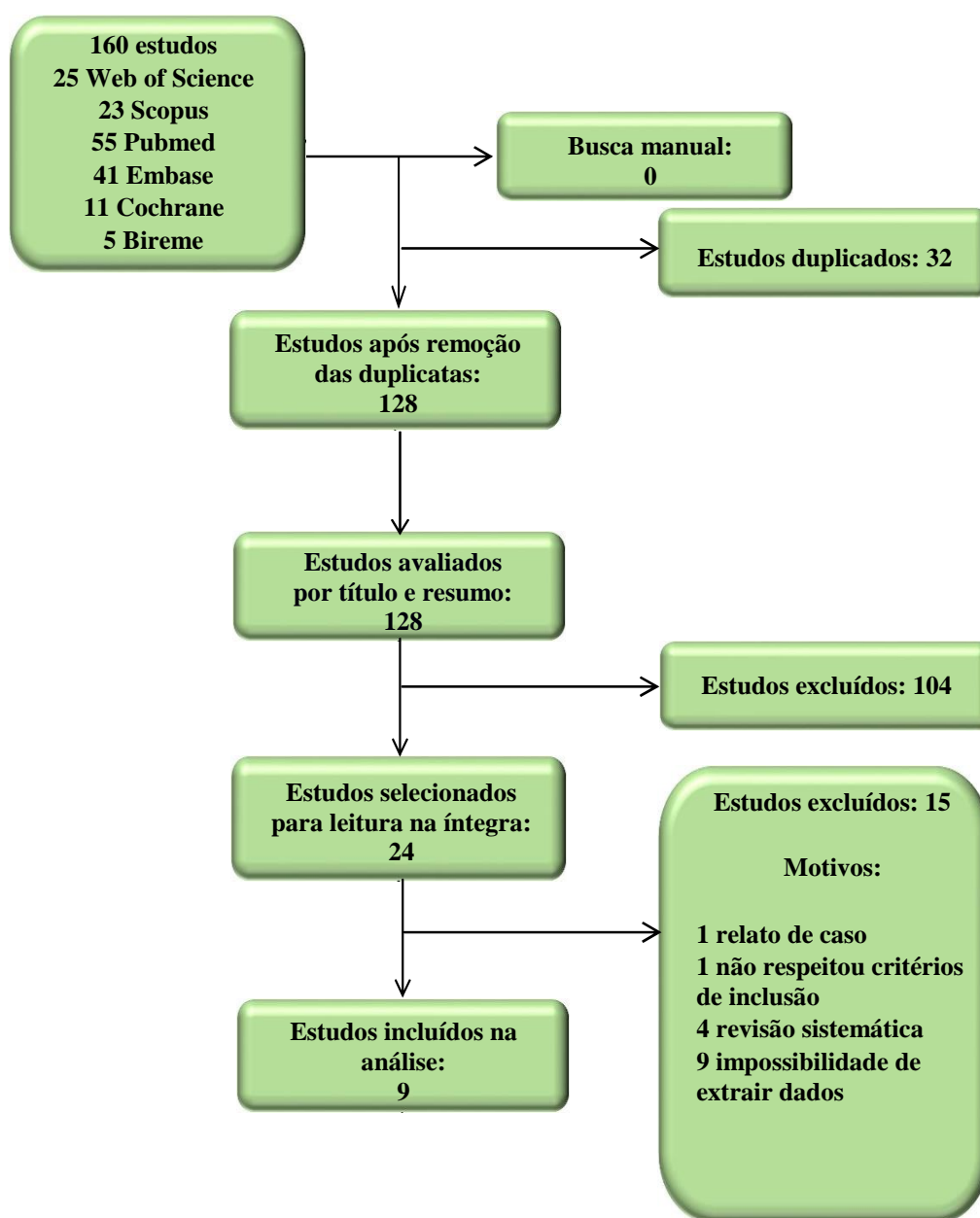


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos

4.1. Estudos excluídos

Tabela 1 – Estudos excluídos e motivos

Estudo	Motivo de exclusão
Michel <i>et al.</i> , 1991	Impossibilidade de extrair dados
Probst <i>et al.</i> , 1992	Impossibilidade de extrair dados
Suckfull <i>et al.</i> , 1999	Impossibilidade de extrair dados
Reisser <i>et al.</i> , 2001	Impossibilidade de extrair dados
Monteiro <i>et al.</i> , 2002	Relato de caso
Suckfull <i>et al.</i> , 2002	Impossibilidade de extrair dados
Racic <i>et al.</i> , 2004	Impossibilidade de extrair dados
Conlin <i>et al.</i> , 2007	Revisão sistemática
Mosges <i>et al.</i> , 2009	Impossibilidade de extrair dados
Agarwal <i>et al.</i> , 2009	Revisão sistemática
Labus <i>et al.</i> , 2010	Revisão sistemática
Dallan <i>et al.</i> , 2011	Impossibilidade de extrair dados
Holy <i>et al.</i> , 2011	Não respeitou critérios de inclusão (incluiu pacientes com schwannoma vestibular)
Ng <i>et al.</i> , 2014	Revisão sistemática
Bogaz <i>et al.</i> , 2014	Impossibilidade de extrair dados

4.2. Estudos incluídos

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Autor, ano e local de publicação	Período do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes (homens e mulheres)	Tratamento	Desfecho primário: recuperação total da audição após tratamento	Desfecho secundário: recuperação parcial da audição após tratamento	Desfecho secundário: presença de efeitos adversos	Seguimento
Barros et al., 2003, Brasil	2001	Prospectivo	20 (12 homens e 8 mulheres)	Prednisona por 1 mês + pentoxifilina por 2 meses	12	5	Não cita	Audiometria em 2, 4 e 7 semanas
Dallan et al., 2006, Itália	Julho 2003 a julho 2004	Prospectivo	12 (5 homens e 7 mulheres)	Metilprednisolona + pentoxifilina + corticoide intratimpânico	7	2	0	Audiometria em 1 e 4 semanas
Penido et al., 2009, Brasil	Março 2000 a dezembro 2006	Prospectivo	123	Prednisona por um mês (dose variável) + pentoxifilina por 4 a 8 semanas	6 (pacientes com comorbidades) 26 (pacientes sem comorbidades)	30 (pacientes com comorbidades) 17 (pacientes sem comorbidades)	Não cita	Audiometria semanalmente por um mês, 3 e 6 meses
Wu et al., 2011, China	Outubro 2007 a setembro 2008	Randomizado duplo-cego	55	Grupo 1 (27): corticoide intratimpânico Grupo 2 (28): solução salina intratimpânica	Grupo 1: 4 Grupo 2: 1	Grupo 1: 8 Grupo 2: 3	1	Não cita
Kordis et al., 2014, Eslovênia	2011 a 2012	Retrospectivo	59 (30 homens e 29 mulheres)	Grupo 1 (16): pentoxifilina + metilprednisolona Grupo 2 (22): pentoxifilina + betaistina + metilprednisolona Grupo 3 (21): betaistina + metilprednisolona	Grupo 1: 4 Grupo 2: 5 Grupo 3: 3	Grupo 1: 10 Grupo 2: 9 Grupo 3: 7	Não cita	Audiometria em uma semana e 2-4 meses
Gupta et al., 2016, Índia	Agosto de 2012 a novembro de 2013	Prospectivo	24	Metilprednisolona + pentoxifilina + metilcolabamina	11	7	0	Audiometria em 4 dias, 3 e 6 semanas
Genesan et al., 2017, Índia	Março 2009 a dezembro 2014	Retrospectivo	122 (78 homens e 44 mulheres)	Prednisolona + pentoxifilina + Ginkgo biloba por 2 semanas	71	34	Não cita	Audiometria semanalmente por um mês
Tsounis et al., 2017, Alemanha	Setembro 2013 a setembro 2016	Randomizado	102 (56 homens e 46 mulheres)	Grupo 1 (35): corticoide sistêmico Grupo 2 (34): corticoide intratimpânico Grupo 3 (33): tratamento combinado	Grupo 1: 14 Grupo 2: 6 Grupo 3: 12	Grupo 1: 4 Grupo 2: 10 Grupo 3: 7	1	Audiometria em 3, 5, 10, 30 e 90 dias
Lan et al., 2018, Taiwan	2000 a 2015	Retrospectivo	298 (148 homens e 150 mulheres)	Grupo 1 (50): hidrocortisona por 3 dias e prednisolona por 11 dias Grupo 2 (248): pentoxifilina por 14 dias	Grupo 1: 12 Grupo 2: 65	Grupo 1: 8 Grupo 2: 32	Grupo 1: 24 Grupo 2: 82	Audiometria em 1, 4 e 12 semanas

Dentre os nove estudos incluídos, quatro são prospectivos, três retrospectivos e dois randomizado, compreendendo um total de 787 pacientes. Dois estudos foram conduzidos no Brasil, dois na Índia, um na Eslovênia, um na Alemanha, um na Itália, um em Taiwan e um na China, sendo todos publicados na língua inglesa, no período de 2003 a 2018. As características de cada estudo encontram-se na Tabela 2.

4.3. Análise descritiva dos estudos incluídos

Barros *et al.* avaliaram, em um estudo prospectivo desenvolvido no Brasil e publicado em 2003, vinte pacientes com diagnóstico de surdez súbita, com o objetivo de identificar se o grau de perda auditiva interfere no prognóstico de recuperação da audição. Todos foram submetidos a exames de imagem para descartar diagnósticos diferenciais e receberam o mesmo tratamento: prednisona 1mg/kg/dia por 10 dias + 40mg/dia por 10 dias + 20mg/dia por 10 dias, associado a pentoxifilina 600mg/dia por 2 meses. O seguimento foi realizado com audiometria em 2, 4 e 7 semanas após o início do tratamento e este estudo não especificou o critério utilizado para classificar a recuperação em total e parcial. Concluiu-se que o grau de perda não determina o prognóstico de recuperação.

Dallan *et al.* desenvolveram estudo prospectivo, publicado em 2006, na Itália, em que doze pacientes foram tratados com metilprednisolona 1mg/kg/dia, associado a pentoxifilina 200mg/dia, administrados de forma intravenosa, e também receberam metilprednisolona intratimpânica 1ml na concentração de 40mg/ml. Audiometria foi realizada em 1 e 4 semanas a partir do início do tratamento e melhora da média tonal em no mínimo 15 dB foi considerada recuperação total. Todos os pacientes foram submetidos a exames para descartar outras causas de surdez. O estudo concluiu que a associação de medicação intratimpânica é uma boa opção para tratamento de pacientes com surdez súbita.

Penido *et al.* publicaram, em 2009, estudo prospectivo também desenvolvido no Brasil. Participaram 136 pacientes, submetidos à mesma intervenção: prednisona por um mês (dose variável) e pentoxifilina 400mg de 8 em 8 horas por 4 a 8 semanas. Exames de imagem foram realizados no início do quadro e audiometria foi realizada semanalmente por um mês, sendo repetida em 3 e 6 meses após início do tratamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sem e com comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, infecção de via aérea superior, arritmia, artrite, doença tireoidiana, insuficiência renal, doença coronariana, lúpus eritematoso sistêmico, crise convulsiva).

Para classificar a recuperação da audição, foi calculado o seguinte percentual: (média tonal inicial – média tonal final) x 100 / (média tonal inicial – 25). Essa média tonal foi calculada como média aritmética entre os limiares auditivos nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz. Percentuais acima de 90% foram considerados como recuperação total, enquanto valores entre 21 e 90% indicaram recuperação parcial. Ausência de recuperação foi constatada quando percentual abaixo de 20%, enquanto valores negativos indicaram piora da audição. Penido *et al.* concluíram que pacientes com idade avançada e comorbidades apresentaram piores taxas de recuperação da audição.

Em estudo randomizado duplo-cego publicado na China, em 2011, Wu *et al.* dividiram 55 pacientes em dois grupos: grupo 1 recebeu quatro aplicações intratimpânicas de 0,5ml de dexametasona na dose de 8mg/ml e grupo 2 recebeu o mesmo número de aplicações, porém de solução salina. Todos os pacientes foram previamente submetidos a exames para descartar outras causas de surdez. Melhora total da audição foi constatada quando melhora no limiar em mais do que 20 dB. E esse estudo concluiu que houve diferença significativa entre os grupos, sendo que os pacientes que receberam corticoide intratimpânico apresentaram melhor resultado.

Kordis *et al.* desenvolveram estudo retrospectivo, publicado em 2014, na Eslovenia, com 59 pacientes, divididos em três grupos. Grupo 1 usou metilprednisolona 64mg associada a pentoxifilina 100 a 400mg/dia por 7 dias. Grupo 2 usou metilprednisolona associada a pentoxifilina e betaistina. Grupo 3 usou metilprednisolona 48mg por 7 dias, associada a betaistina 24mg de 12 em 12 horas de 6 a 8 semanas. Foram excluídos pacientes com diagnósticos de schwannoma vestibular, porém não há afirmação de que os pacientes foram submetidos a exame de imagem. Primeira audiometria foi realizada em 7 dias após início do tratamento e a segunda após 2 a 4 meses. Melhora parcial foi considerada quando aumento em 10dB e melhora total, quando aumento de mais de 30dB. Quanto aos resultados do tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos.

Gupta *et al.* publicaram, em 2016, na Índia, estudo prospectivo em que foram avaliados 24 pacientes, os quais receberam o mesmo tratamento: metilprednisolona endovenoso por 2 dias seguido de prednisolona via oral por 15 dias, associado a pentoxifilina 400mg por 14 dias e metilcolabamina por 3 dias. Pacientes foram submetidos a exames de sangue e imagem e audiometria foi feita em 4 dias, 3 e 6 semanas. Melhora total da audição ocorreu quando a orelha afetada apresentou limiar com diferença de no máximo 10 dB em relação a orelha sadia, enquanto melhora parcial foi

considerada quando limiar da orelha afetada correspondia a 50% ou mais do limiar da orelha sadia. Concluiu-se que a combinação de medicações utilizada proporcionou altos índices de recuperação da audição, próximos a 75% dos casos.

Em estudo retrospectivo publicado na Índia, em 2017, Genesan *et al.* avaliaram 122 pacientes que utilizaram o mesmo tratamento: prednisolona 60 mg/dia por 5 dias, 50 mg/dia por 3 dias, 40 mg/dia por 2 dias, 30 mg por 1 dia, 20 mg por 1 dia, 10 mg por 1 dia, e 5 mg por 1 dia + pentoxifilina 400 mg de 12 em 12h + Ginkgo biloba. Houve exclusão de pacientes com história de trauma acústico, doença de Mèniere, tumor de ângulo ponto-cerebelar, perda auditiva autoimune. Audiometria foi realizada semanalmente por um mês, sendo utilizado o critério de Wilson para classificar a recuperação: completa quando média tonal após tratamento maior ou igual a 90% do nível auditivo de referência e parcial quando melhora da média tonal em 50 a 89%, porém mantendo perda maior do que 10dB em relação ao nível auditivo de referência. Ausência de recuperação foi considerada quando melhora da média em menos do que 50%. Genesan *et al.* concluíram que são fatores que determinam prognóstico a presença de zumbido e o grau de perda auditiva.

Tsounis *et al.* avaliaram, em estudo randomizado, publicado na Alemanha, em 2017, 102 pacientes, que foram divididos em 3 grupos. Grupo 1 recebeu 1mg de prednisolona endovenosa para cada kg de peso corporal por dia, por 7 dias, seguido de 0,5mg por kg por dia, por 3 dias. Após foi administrada prednisolona via oral, na dose de 32mg por dia, por 4 dias e 16mg por dia, por mais 3 dias. Grupo 2 usou de 0,4 a 0,6ml de prednisolona intratimpânica, na concentração de 62,5mg/ml, que foi aplicada 4 vezes (no dia da primeira consulta, 3, 5 e 10 dias após). Grupo 3 recebeu exatamente os mesmos tratamentos dos Grupos 1 e 2 associados. Pacientes com causa reconhecida para a perda auditiva foram excluídos, sendo que todos realizaram exames laboratoriais e ressonância nuclear magnética. Audiometria foi feita em 3, 5, 10, 30 e 90 dias após início do tratamento. Tsounis *et al.* consideraram o critério de Siegel para classificar a recuperação da audição: completa quando limiar final melhor do que 25dB, parcial quando redução do limiar em 15dB e limiar final entre 25 e 45dB, pequena quando redução no limiar em 15dB e limiar final pior do que 45dB, ausência de recuperação quando aumento no limiar menor do que 15dB ou limiar final pior do que 75dB. Quanto aos resultados do tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos.

Lan *et al.* desenvolveram estudo retrospectivo, publicado em Taiwan, em 2018, avaliando 298 pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus apresentando quadro de

surdez súbita. Houve divisão em 2 grupos, sendo que o primeiro foi tratado com hidrocortisona endovenosa 300mg por dia, por 3 dias, seguida de prednisolona dose regressiva até 14 dias. O segundo grupo recebeu pentoxifilina endovenosa 300mg por dia por 5 dias, seguida de 1200mg via oral por 9 dias. Foram excluídos aqueles com causa conhecida para a surdez, todavia não está descrita realização de exames. Seguimento foi realizado com audiometria em 1, 4 e 12 semanas. Recuperação total da audição foi considerada quando média tonal após tratamento atingia valores próximos à média tonal da orelha saudável (diferença de no máximo 10dB), parcial ocorreu quando melhora da média tonal em no mínimo 10dB e ausência de recuperação nos casos em que a melhora não passou de 10dB. Esse estudo concluiu que a terapia com pentoxifilina resultou em melhora auditiva similar ao tratamento com corticoide.

4.4. Desfecho primário

A análise do desfecho recuperação total da audição foi avaliada nos nove estudos, abrangendo 787 pacientes, sendo que destes houve recuperação total em 258 pacientes.

No grupo 1 (tratamento com uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas), composto de 587 pacientes, houve recuperação total em 207 pacientes. No grupo 2 (tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina), com um total de 200 pacientes, esse número foi de 51. O grupo 1 foi subdividido em grupo 1A, constituído por 171 pacientes que usaram pentoxifilina e corticoide, dos quais 55 recuperaram a audição totalmente e grupo 1B, composto de 168 pacientes que usaram pentoxifilina, corticoide e outra droga associada (metilcolabamina, Ginkgo biloba ou betaistina), dos quais 87 apresentaram recuperação total. As figuras 2, 3, 4 e 5 mostram os gráficos de floresta de cada intervenção destes grupos, gerados pela análise do programa StatsDirect. Devido à heterogeneidade alta, para a metanálise, foi utilizado o efeito randômico.

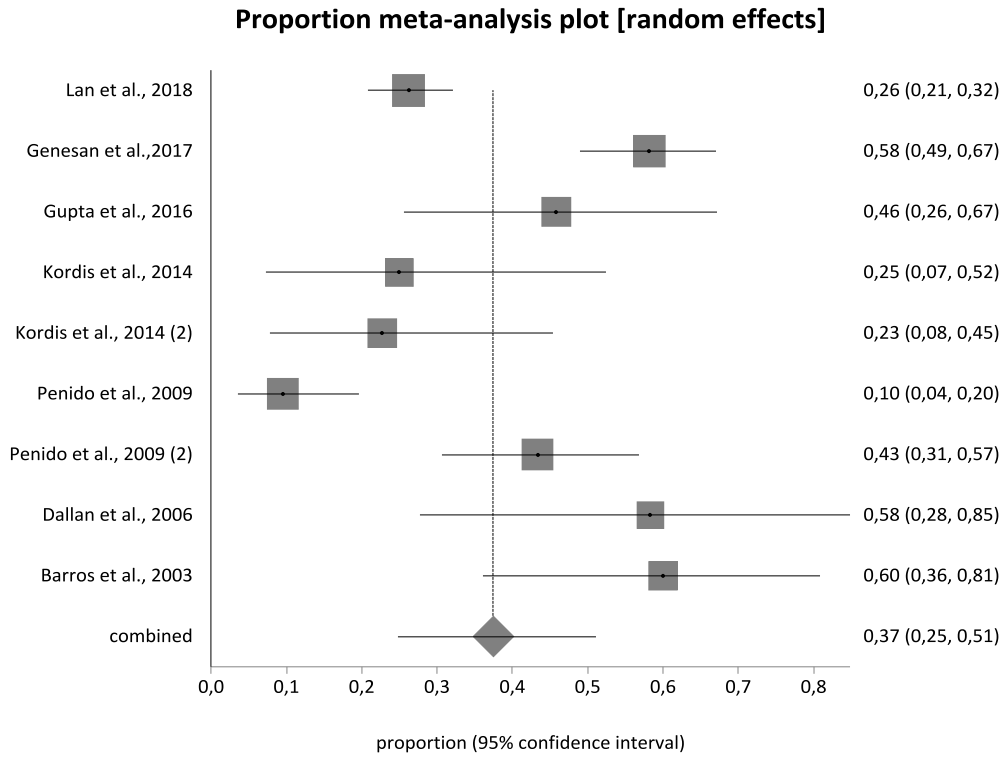


Figura 2 – Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas (grupo 1). A proporção de pacientes com recuperação total da audição pela combinação de todos os estudos foi de 37%, com intervalo de confiança variando de 25 a 51%. $I^2 = 0,89$.

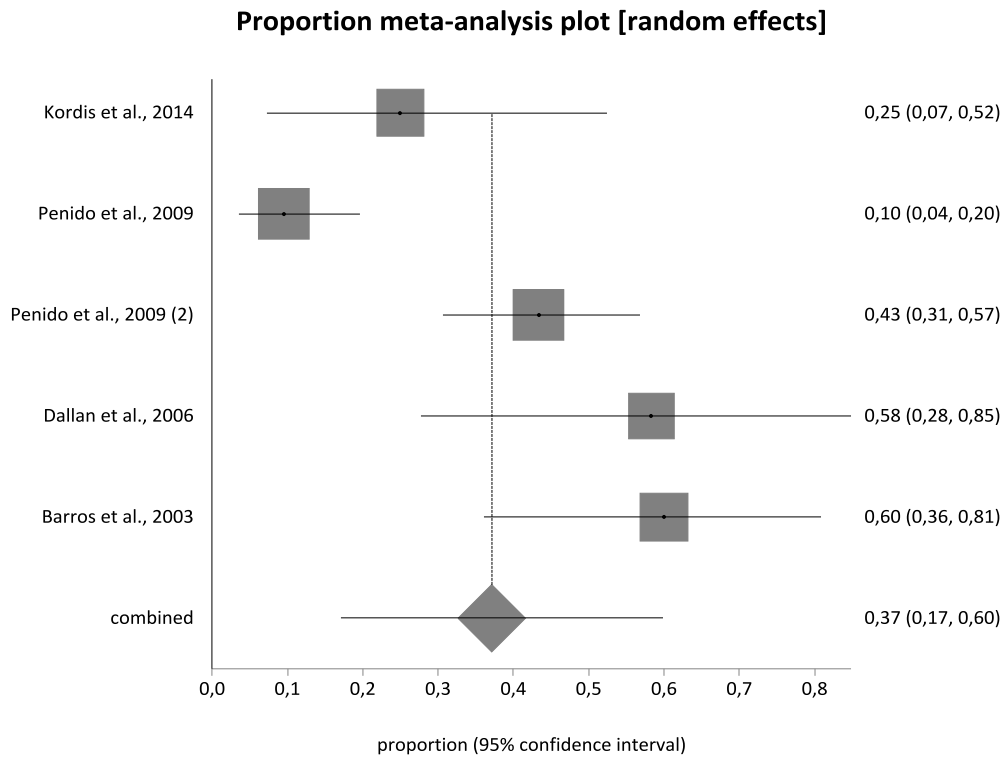


Figura 3 – Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com uso de pentoxifilina e corticoide (subgrupo 1A). A proporção de pacientes com recuperação total da audição pela combinação de todos os estudos foi de 37%, com intervalo de confiança variando de 17 a 60%. $I^2 = 0,878$.

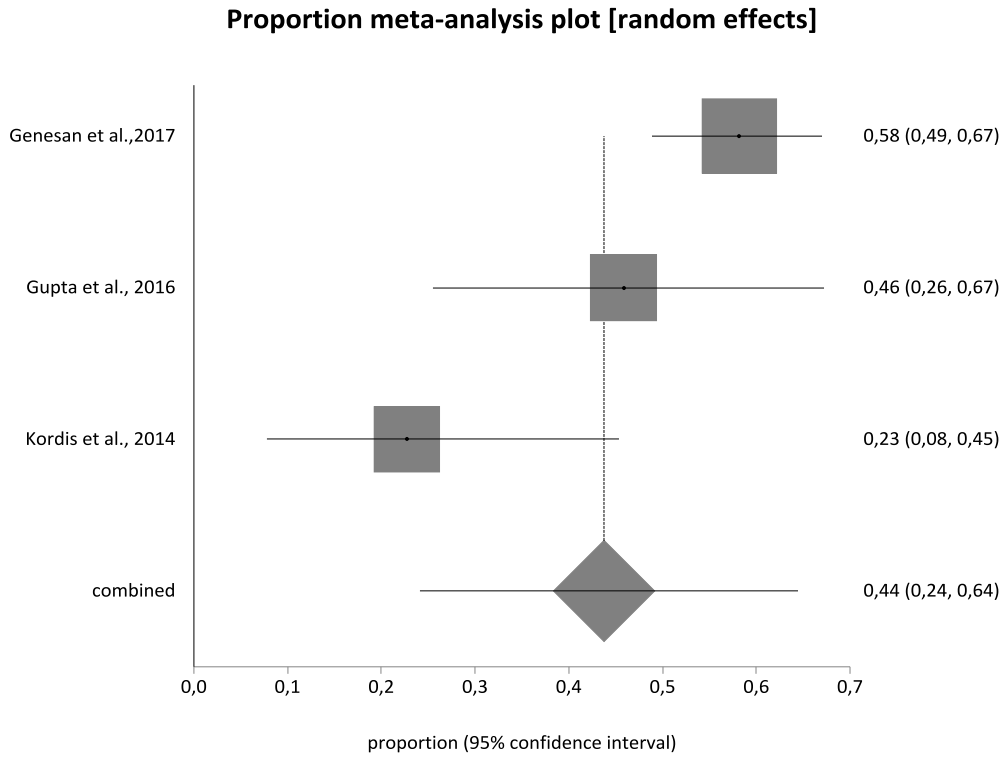


Figura 4 – Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com uso de pentoxifilina, corticoide e outras drogas (subgrupo 1B). A proporção de pacientes com recuperação total da audição pela combinação de todos os estudos foi de 44%, com intervalo de confiança variando de 24 a 64%. $I^2 = 0,801$.

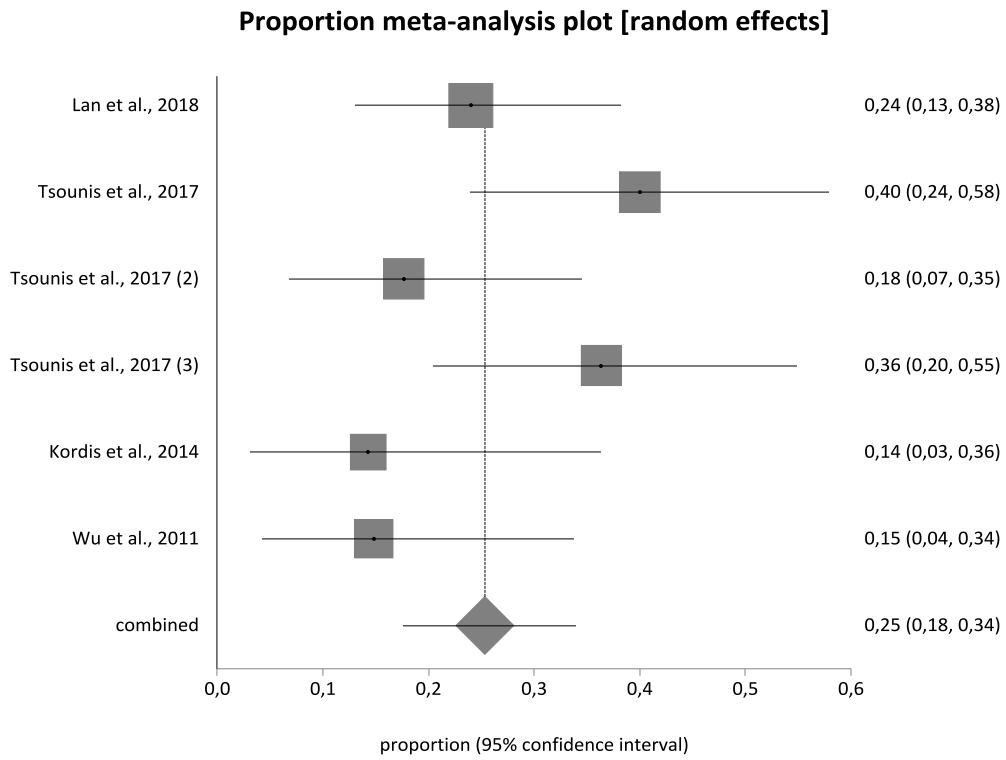


Figura 5 – Gráfico de floresta para recuperação total da audição após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina (grupo 2). A proporção de pacientes com recuperação total da audição pela combinação de todos os estudos foi de 25%, com intervalo de confiança variando de 18 a 34%. $I^2 = 0,462$.

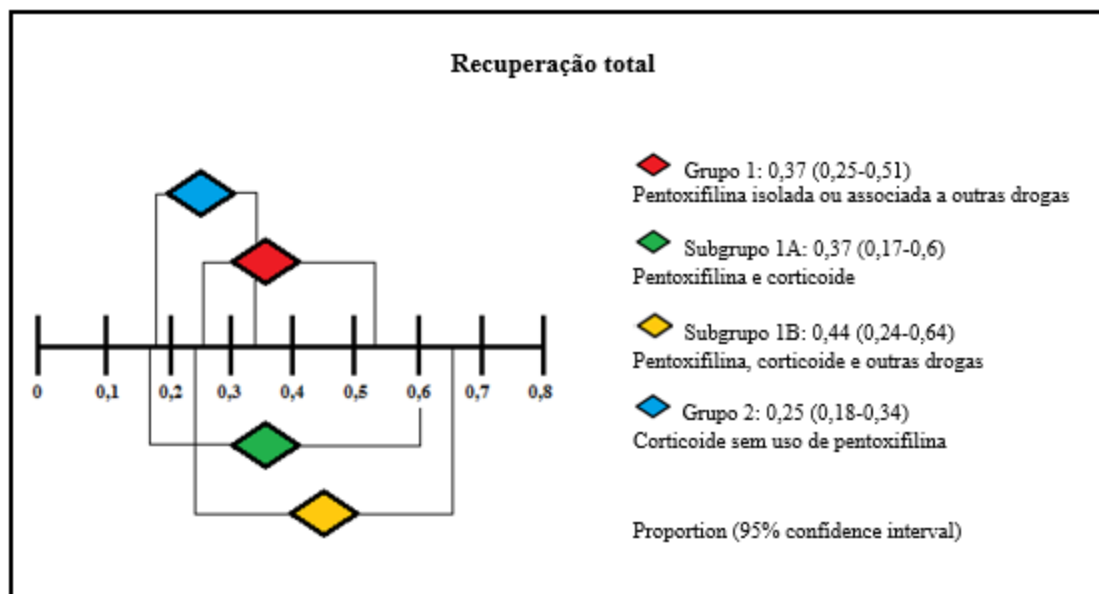


Figura 6 – Interpretação da metanálise para o desfecho recuperação total da audição; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos.

4.5. Desfecho secundário

4.5.1. Recuperação parcial da audição

A análise do desfecho recuperação parcial da audição foi avaliada nos nove estudos, abrangendo 787 pacientes, sendo que destes houve recuperação parcial em 194 pacientes.

No grupo 1 (tratamento com uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas), composto de 587 pacientes, houve recuperação parcial em 150 pacientes. No grupo 2 (tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina), com um total de 200 pacientes, esse número foi de 44. O grupo 1 foi subdividido em grupo 1A, constituído por 171 pacientes que usaram pentoxifilina e corticoide, dos quais 64 recuperaram a audição parcialmente e grupo 1B, composto de 168 pacientes que usaram pentoxifilina, corticoide e outra droga associada (metilcolabamina, Ginkgo biloba ou betaistina), dos quais 54 apresentaram recuperação parcial. As figuras 7, 8, 9 e 10 mostram os gráficos de floresta de cada intervenção destes grupos, gerados pela análise do programa StatsDirect. Devido à heterogeneidade alta, para a metanálise, foi utilizado o efeito randômico.

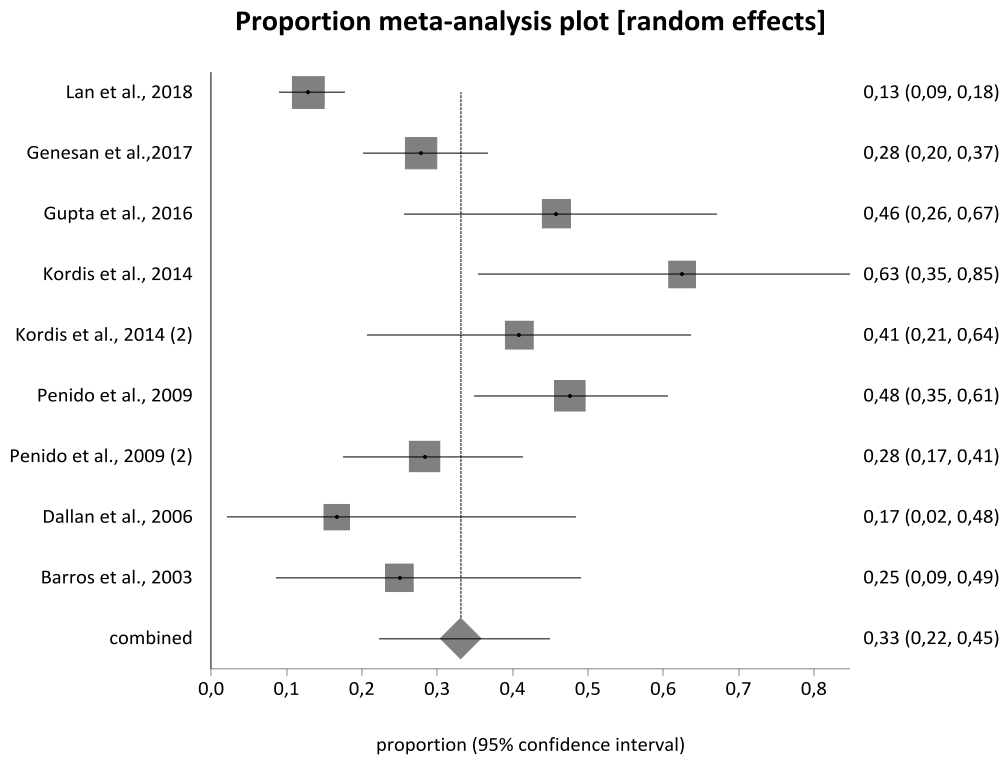


Figura 7 – Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas (grupo 1). A proporção de pacientes com recuperação parcial da audição pela combinação de todos os estudos foi de 33%, com intervalo de confiança variando de 22 a 45%. $I^2 = 0,858$.

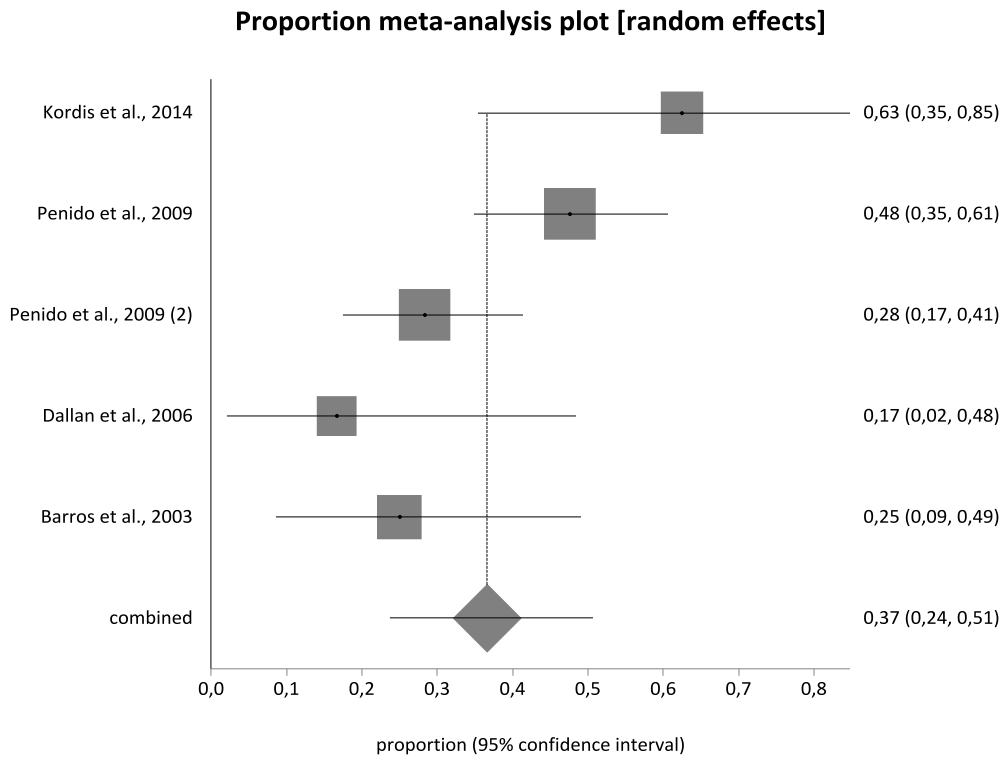


Figura 8 – Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com uso de pentoxifilina e corticoide (subgrupo 1A). A proporção de pacientes com recuperação parcial da audição pela combinação de todos os estudos foi de 37%, com intervalo de confiança variando de 24 a 51%. $I^2 = 0,671$.

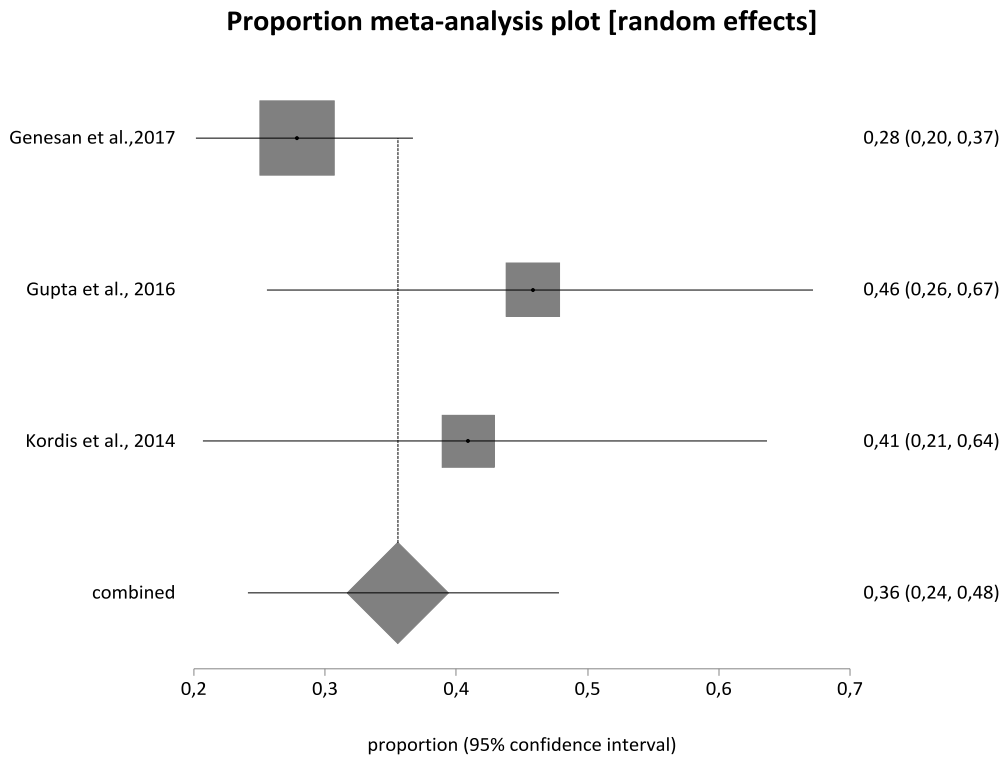


Figura 9 – Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com uso de pentoxifilina, corticoide e outras drogas (subgrupo 1B). A proporção de pacientes com recuperação parcial da audição pela combinação de todos os estudos foi de 36%, com intervalo de confiança variando de 24 a 48%. $I^2 = 0,471$.

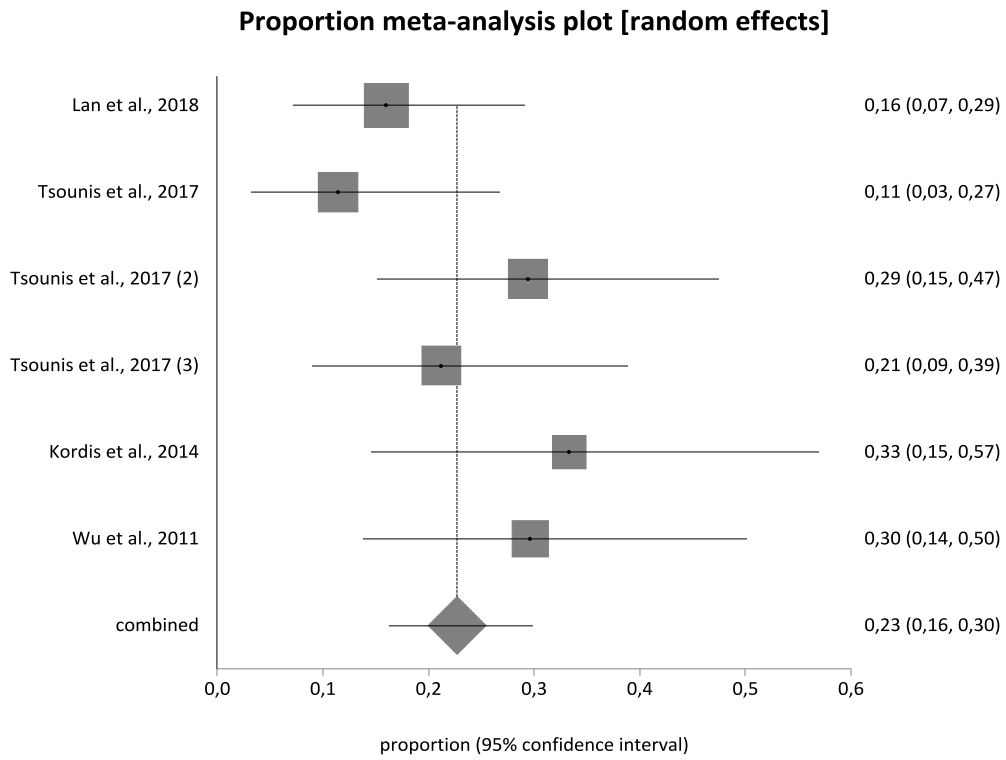


Figura 10 – Gráfico de floresta para recuperação parcial da audição após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina (grupo 2). A proporção de pacientes com recuperação parcial da audição pela combinação de todos os estudos foi de 23%, com intervalo de confiança variando de 16 a 30%. $I^2 = 0,279$.

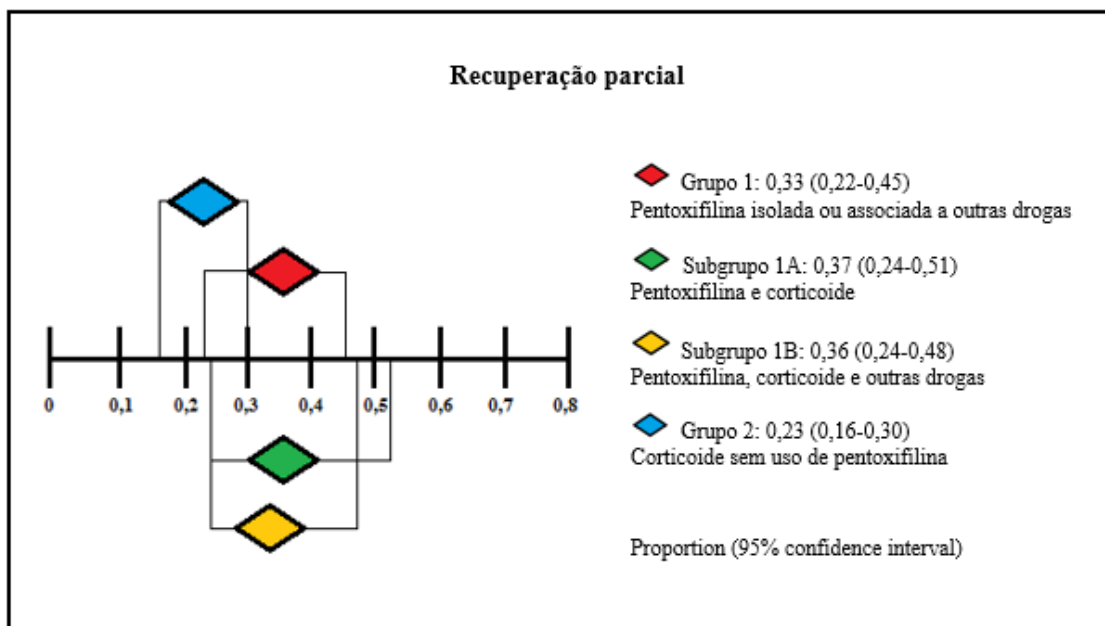


Figura 11 – Interpretação da metanálise para o desfecho recuperação parcial da audição; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos.

4.5.2. Efeitos adversos

A análise do desfecho presença de efeitos adversos foi avaliada por apenas cinco estudos, abrangendo 466 pacientes, sendo que houve efeitos adversos em 108 pacientes.

No grupo 1 (tratamento com uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas), 3 estudos, composto de 284 pacientes, houve efeitos adversos em 82 pacientes. No grupo 2 (tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina), 3 estudos, com um total de 182 pacientes, esse número foi de 26. As figuras 12 e 13 mostram os gráficos de floresta de cada intervenção destes grupos, gerados pela análise do programa StatsDirect. Devido à heterogeneidade alta, para a metanálise, foi utilizado o efeito randômico.

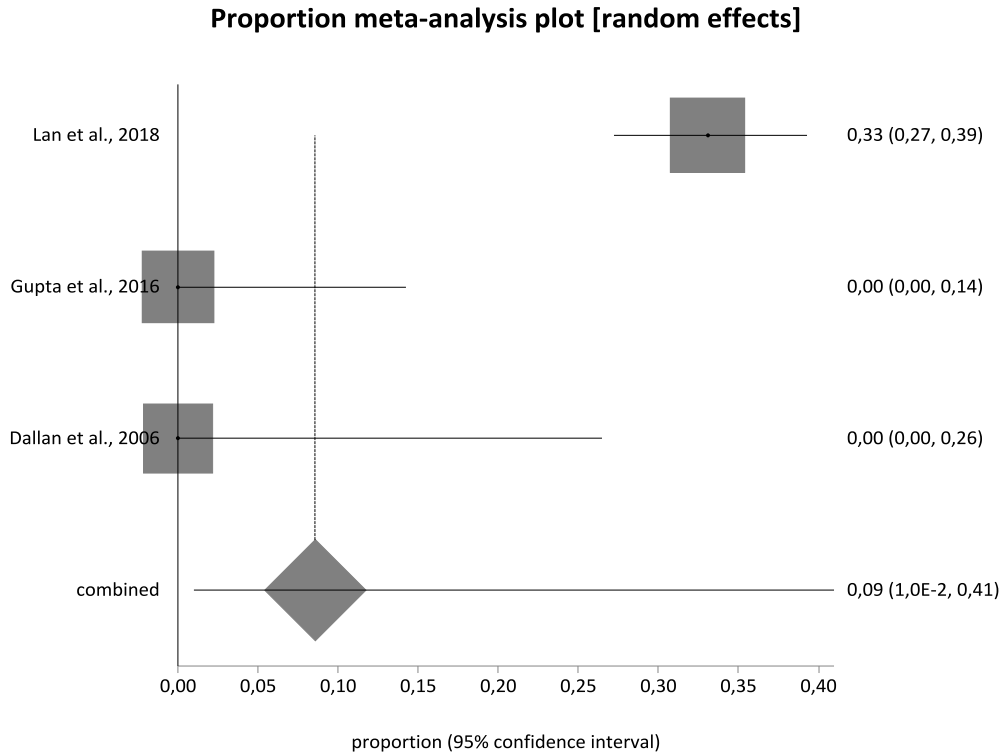


Figura 12 – Gráfico de floresta para presença de efeitos adversos após tratamento incluindo uso de pentoxifilina isolada ou associada a outras drogas (grupo 1). A proporção de pacientes que apresentaram efeitos adversos pela combinação de todos os estudos foi de 9%, com intervalo de confiança variando de 1 a 41%. $I^2 = 0,938$.

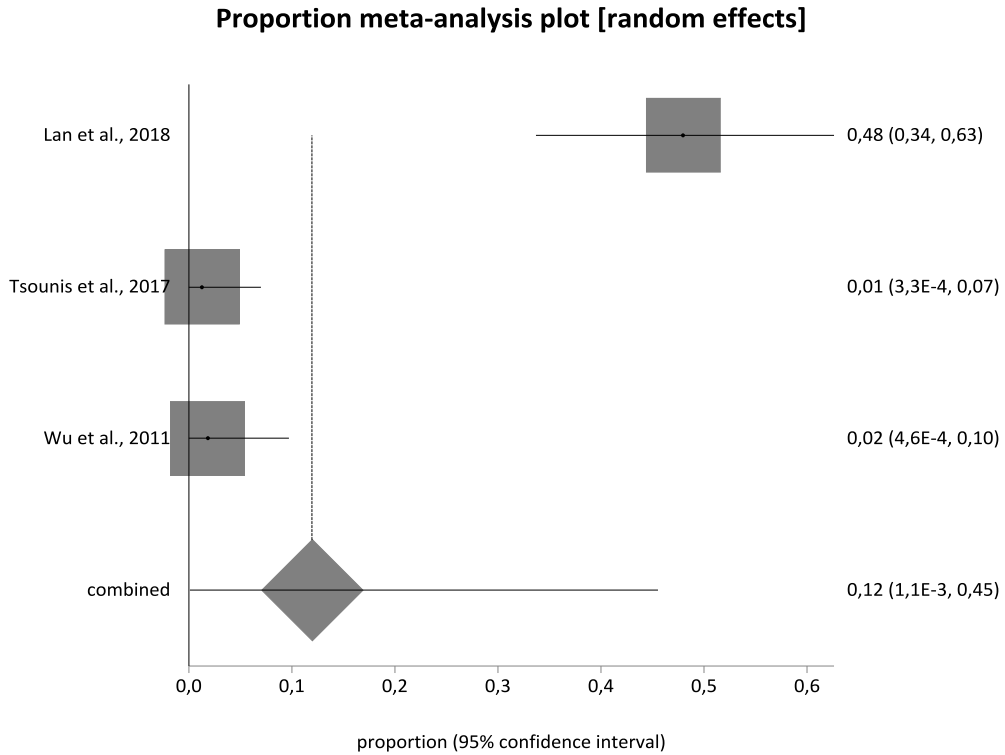


Figura 13 – Gráfico de floresta para presença de efeitos adversos após tratamento com corticoide sem uso de pentoxifilina (grupo 2). A proporção de pacientes que apresentaram efeitos adversos pela combinação de todos os estudos foi de 12%, com intervalo de confiança variando de 1 a 45%. $I^2 = 0,964$.

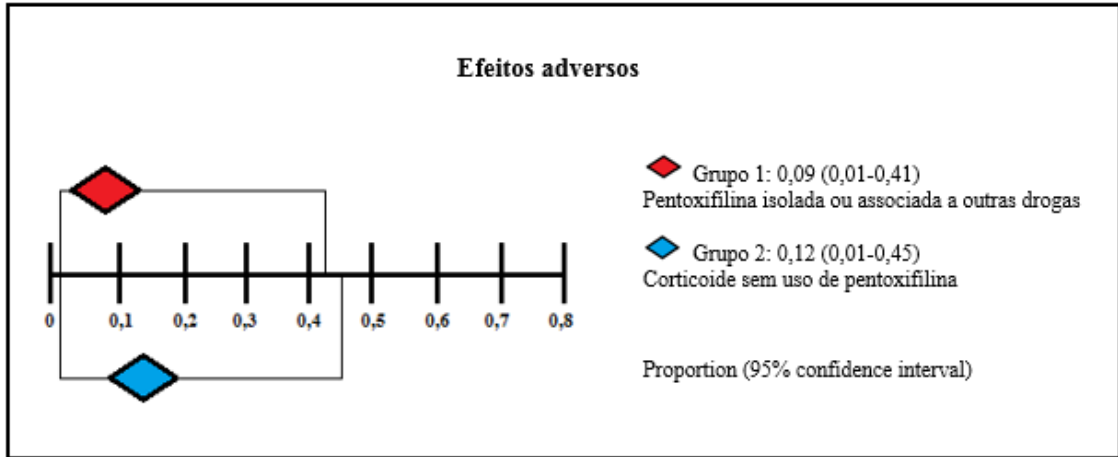


Figura 14 – Interpretação da metanálise para o desfecho presença de efeitos adversos; como houve sobreposição dos intervalos de confiança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Discussão

5. DISCUSSÃO

5.1. Sobre os problemas e as intervenções

O presente estudo teve como foco a surdez súbita. Trata-se de uma doença relativamente rara, porém sua incidência pode ser subestimada, pois são descritos na literatura altos índices de recuperação espontânea, próximos a 70% dos casos (MATTOX *et al.*, 1999).

A escolha do tratamento ideal para PANSI tem sido um desafio constante para muitos especialistas. Geralmente são prescritos corticoides, apesar de revisões recentes não demonstrarem diferença no desfecho entre pacientes que usaram e que não utilizaram corticoides (WEI *et al.*, 2013 e 2016). Ng *et al.* concluíram que normalmente eles são prescritos, pois existem alguns estudos randomizados que mostram melhores resultados quando eles são usados e também é descrita baixa incidência de efeitos adversos associados ao uso dessa medicação.

Alguns autores realizaram revisões sistemáticas com o objetivo de identificar o melhor tratamento, todavia nenhuma avaliou especificamente a pentoxifilina. Por exemplo, Conlin *et al.* incluíram em sua análise, publicada em 2007, estudos randomizados que compararam diversas terapias. Constataram que antivirais, substâncias vasoativas e terapias de hemodiluição, fibrinogênio, ativador de plasminogênio tecidual e vitamina E não demonstraram diferença na recuperação da audição quando comparados ao grupo controle, enquanto estudos de metodologia questionável revelaram que magnésio e oxigênio hiperbárico tiveram melhores taxas de recuperação. Quanto ao corticoide sistêmico, os estudos incluídos apresentaram discordância de resultados. Entre todos os estudos incluídos nessa revisão, apenas dois avaliaram o uso de pentoxifilina. Probst *et al.* dividiram pacientes com diagnóstico de PANSI e trauma acústico em três grupos: grupo 1 usou placebo, grupo 2 usou pentoxifilina e grupo 3 usou pentoxifilina associada a dextrano, enquanto Reisser *et al.* avaliaram pacientes com surdez súbita submetidos a dois tipos de tratamento: Ginkgo biloba e pentoxifilina. Ambos concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa na recuperação da audição entre os grupos. Porém Probst *et al.* e Reisser *et al.* estão entre os estudos excluídos desta revisão, pois o primeiro incluiu pacientes com etiologia definida para perda auditiva (trauma acústico), desrespeitando os critérios desta revisão, e ambos não elucidaram em seus

resultados o número de pacientes que apresentaram recuperação total e parcial da audição, não sendo possível então extrair dados.

Outra revisão, publicada em 2009, analisou especificamente as medicações vasoativas e vasodilatadoras. Agarwal *et al.* incluíram três estudos randomizados, sendo que cada um deles avaliou um medicamento diferente (prostaglandina E1, carbogênio e naftidofuril), ou seja, nenhum avaliou pentoxifilina. Não houve diferença significativa entre o grupo de pacientes que usou prostaglandina E1 e o grupo que utilizou placebo, porém carbogênio e naftidrofuril evidenciaram melhores índices de recuperação quando comparados ao grupo controle. Apesar desses achados, concluiu-se que não se pode afirmar que essas drogas são efetivas no tratamento de surdez súbita, uma vez que esses estudos, além de apresentarem um número pequeno de pacientes, foram considerados de baixa qualidade metodológica.

Labus *et al.* também desenvolveram uma revisão, que foi publicada em 2010 e avaliou oito estudos randomizados duplo-cego. Concluíram que tratamento ativo apresentou melhores resultados do que o uso de placebo. Entre as intervenções avaliadas nesses estudos, podemos citar: dextrans, prostaciclina e hidroxietilamido (derivado de amido não iônico, usado como expansor de volume em terapia intravenosa). O único estudo dessa revisão que usou pentoxifilina foi Probst *et al.*, cujo delineamento já foi explicado previamente. Importante ressaltar que essa revisão destacou as dificuldades em comparar os estudos sobre surdez súbita: diferentes tipos de perda auditiva inicial, tempo variável entre o aparecimento dos sintomas e início do tratamento, formas distintas de calcular a média tonal e de medir os desfechos. Sendo assim, comparar os estudos e ignorar essas diferenças pode levar a uma conclusão tendenciosa.

Finalmente, outra revisão, publicada em 2014, incluiu cinco estudos, os quais avaliaram pacientes que não responderam ao uso de corticoide sistêmico como tratamento para surdez súbita e foram submetidos à injeção intratimpânica de corticoide, demonstrando melhores resultados no grupo que usou esta medicação quando comparado ao grupo controle. Todavia cabe reforçar que quatro dos cinco estudos identificaram efeitos adversos das injeções, como tontura, otalgia, zumbido e perfuração timpânica. Apesar das complicações, Ng *et al.* concluíram que a injeção intratimpânica de corticoide é uma boa opção de tratamento àqueles que não responderam ao uso de corticoide sistêmico.

Essas revisões reforçam o argumento de que, no momento de estabelecer um plano terapêutico, não podemos considerar isoladamente a efetividade das medicações. É

importante também considerar seus efeitos adversos, possíveis complicações e as características de cada paciente. Estudo publicado em 2018 por Lan *et al.* também traz essa ideia. Foram avaliados pacientes diabéticos com diagnóstico de surdez súbita, os quais foram divididos em dois grupos: um usou pentoxifilina e outro usou corticoide sistêmico. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à recuperação da audição. Entretanto foram observados valores muito altos de glicemia e maior ocorrência de hiperglicemia no grupo que usou corticoide. Vale lembrar que flutuações de glicemia podem gerar estresse oxidativo e aumentar o risco cardiovascular. Portanto pacientes diabéticos recebendo corticoide sistêmico estão mais propensos a apresentar eventos cardiovasculares. Os autores concluíram que, diante da falta de evidências de que um tratamento é superior ao outro, a pentoxifilina se mostra como opção de tratamento da surdez súbita, a depender das particularidades de cada paciente.

5.2. Qualidade da evidência

Esta revisão mostra que a pentoxifilina faz pouco ou nenhum efeito no tratamento da surdez súbita, mas esta evidência é muito fraca e de baixa qualidade devido à falta de estudos primários comparando os diversos tipos de tratamento.

5.3. Vieses potenciais no processo de revisão

Não acreditamos que existam vieses no processamento da revisão, pois foi aplicada uma estratégia de busca ampla, aceitando também estudos observacionais, pois sabíamos de antemão da raridade de estudos controlados que respondessem à pergunta da revisão. Além disso, foram aceitos também estudos que utilizaram a pentoxifilina associada a outras drogas, desde que estudos com a pentoxifilina isolada também são exíguos. O desfecho avaliado foi de fácil coleta nos estudos primários, e com documentação objetiva feita por meio de audiometria. Apesar dos cuidados com a revisão, os poucos estudos randomizados não interessavam a pergunta realizada, e a maioria deles eram observacionais, portanto, sujeitos aos fatores de confusão, que diminuem a força da recomendação.

5.4. Acordos e desacordos com outras revisões

Não foram encontradas revisões especificamente sobre o uso de pentoxifilina na PANSI, entretanto, Conlin *et al.* e Labus *et al.* avaliaram o uso de diversas drogas no tratamento de surdez súbita, concluindo que não há evidências para comprovar a efetividade de medicações vasoativas de uma forma geral, o que está de acordo com os achados desta revisão.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Com os estudos disponíveis, concluímos que, atualmente, não há evidências para comprovar a efetividade da pentoxifilina no tratamento de surdez súbita.

- Implicações para a pesquisa

Os estudos encontrados na literatura avaliaram diversos tratamentos, sendo que poucos utilizaram pentoxifilina isoladamente. São necessários, portanto, mais estudos controlados e que apresentem os resultados de forma padronizada.

- Implicações para a prática

Como não existem evidências que favoreçam um ou outro tratamento, a pentoxifilina se mostra como opção, a depender da experiência do médico assistente e das características de cada paciente.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Agarwal I, Pothier DD. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7(04):CD003422.
2. Barros FA, Penido NO, Ramos HVL, Sanchez ML, Fukuda Y. Audiological evaluation of twenty patients receiving pentoxifylline and prednisone after sudden deafness: prospective study. *Int tinnitus J.* 2003;9(1):17-22.
3. Bogaz EA, Suzuki FAB, Rossini BAA, Inoue DP, Penido NO. Glucocorticoid influence on prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(3):213-219.
4. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:573-581.
5. Dallan I, Bruschini A, Nacci A, Fattori B, Traino AC, Rognini F, Ferraro G, Bruschini P. Transtympanic steroids in refractory sudden hearing loss. Personal experience. *Acta otorhinolaryngol tal.* 2006;26:14-19.
6. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Panicucci E, Berrettini S, Lenzi R, Nacci A. Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol.* 2011;125:1004-1008.
7. Ganesan P, Kothandaraman PP, Swapna S, Manchaiah V. Retrospective study of the clinical characteristics and post-treatment hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiology Research.* 2017;7(168):10-14.
8. Gupta V, Jain A, Banerjee PK, Rathi S. Sudden sensorineural hearing loss in adults: our experience with multidrug high dose steroid regimen at tertiary care hospital. *Indian J Otol.* 2016;35-39.
9. Holy R, Navara M, Dosel P, Fundova P, Prazenica P, Hahn, A. Hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) in association with combined treatment. *UHM.* 2011;38:137-142.
10. Khater A, El-Anwar MW, Nofal AA, Elbahrawy AT. Sudden sensorineural hearing loss: comparative study of different treatment modalities. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22:245-249.
11. Kordis S, Zargl M, Battelino S. A comparison of two vasoactive/vasodilative agents in combination with corticosteroid for treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Int Adv Otol.* 2014;10:240-5.

12. Labus J., Breil J., Stutzer H., Michel O. Meta-analysis for the effect of medical therapy Vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. *The laryngoscope*. 2010;120:1863-1871.
13. Lan WC, Wand CY, Lin CD. Pentoxifylline versus Steroid Therapy for idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss with Diabetes. *J Int Adv Otol*. 2018;14:176-180.
14. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1999;5:587-92.
15. McCarty MF, O’Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016;3:e000365.
16. Michel O, Mathias R. Probational treatment of sudden deafness with prostacyclin: a pilot study. *Auris Nasus Larynx*. 1991;18:115-123.
17. Mosges R, Koberlein J, Heibges A, Erdtracht B, Klingel R, Lehmacher W. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:943-953.
18. 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 Otorhinolaryngol*. 2014.
19. Penido NO, Cruz OLM, Zanoni A, Inoue DP. Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:712-716.
20. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 1992;112:435-443.
21. Racic G, Maslovara S, Roje Z, Dogas Z, Tafra R. Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. *ORL*. 2003;65:317-320.
22. Reisser C, Weidauer H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:579-584.
23. Stachler et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss. *American Academy of otolaryngology – Head and neck surgery*. 2012;146(IS):S1-S35.
24. Suckfull M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta otolaryngol*. 1999;119:763-766.

25. Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomized multicenter trial. *The Lancet*. 2002;360:1811-17.
26. 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. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275:103-110
27. Weinaug P. Untersuchungen zur Spontan remission beim akuten Horsturz. *HNO-Praxis*. 1982;7:8.
28. Wei BP, Mubiru S, O' Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
29. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
30. 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. *Otology & Neurology*. 2011;32:774-779.

Apêndice



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 38801608/3880-1609/3880-1313
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br / kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: smolina@fmb.unesp.br

Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP
CEP: 18618-907



Registrado na CONEP em 30/04/1997


Botucatu, 12 de junho de 2017

OF. 79/2017-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Antônio José Maria Catâneo
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Com referência a pesquisa "**O uso de pentoxifilina no tratamento da surdez súbita: revisão sistemática da literatura**", a ser conduzido por Cíntia Vanette, orientada por Vossa Senhoria, coorientada por Norimar Hernandez Dias, informo que não necessitará de análise ética, haja vista tratar-se de estudo envolvendo Revisão Sistemática da Literatura.

Atenciosamente,


Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP